



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

Perfil clínico y epidemiológico del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes VIH-SIDA en TARGA en el Hospital Nacional “Daniel Alcides Carrión”, Callao, Perú. 2004-2007.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales

AUTOR

Juan Roberto Rodríguez Llanos

LIMA – PERÚ
2009

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme
dado salud para lograr mis objetivos.

A mis padres por haberme apoyado en todo momento.

A mis asesores que me brindaron sus consejos
para la elaboración de esta tesis.

Al Hospital Nacional Daniel A. Carrión, por haberme permitido realizar el
Residentado Médico, de la cual me llevo grandes recuerdos.

DEDICATORIA

A Dios por darme el don de la vida, a mis padres, esposa y mis dos hijas por ser la fuente de mi inspiración y motivación para superarme cada día más y así poder luchar para que la vida nos depare un futuro mejor.

INDICE

RESUMEN.....	Pág. 5
INTRODUCCIÓN.....	Pág. 7
PACIENTES Y METODOS....	Pág. 20
RESULTADOS.....	Pág. 24
DISCUSIÓN.....	Pág. 43
CONCLUSIONES.....	Pág. 52
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	Pág. 54
ANEXOS.....	Pág. 71

RESUMEN

Introducción: El Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) constituye una variedad de condiciones clínicas que ocurren debido a restauración inmune cuando los pacientes con infección VIH/SIDA inician tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). **Objetivo:** Determinar el perfil clínico y epidemiológico del SIRI en pacientes con VIH-SIDA con TARGA en el Hospital Nacional “Daniel A. Carrión” del Callao en el periodo 2004-2007. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de las características clínicas y epidemiológicas en pacientes mayores de 14 años con SIRI, observados por un periodo de 12 meses a partir del inicio del TARGA. **Resultados:** 65 (21%) pacientes reunieron criterios del SIRI de 308 evaluados. La media de edad fue 36.3 años. 73.8% estaban recibiendo Zidovudina con Lamivudina y Nevirapina. 86.2% fueron pacientes “naives”. La mediana entre el inicio del TARGA y la primera enfermedad relacionada al SIRI fue 41 días (rango 6-364) y en el 75% se presentó antes de los 60 días, con períodos más cortos para las micobacterias y mayores para los virus. Las enfermedades relacionadas a SIRI más frecuentes fueron: herpes virus dérmicos (33%), neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (17%), candidiasis oral (13%) y tuberculosis (9%). La mediana del conteo CD4 basal fue 60 células/mL y el 66.1 % tenía menos de 100 células/mL. Más de la mitad alcanzaron conteos CD4 por encima de 200 células/mL y en casi la totalidad la carga viral llegó a ser indetectable a los 3, 6 y 12 meses de iniciado el TARGA. El 97 % continuó el TARGA, 84,6% se curó y el 4.6% (3) falleció.

Conclusiones: El SIRI es un evento frecuente en nuestra población con VIH/SIDA, en pacientes muy inmunodeprimidos, con buena respuesta inmunológica y virológica al TARGA, siendo más frecuentes las infecciones virales herpéticas mucocutáneas.

PALABRAS CLAVE: SIRI, VIH, SIDA, TARGA.

Clinical and epidemiological profile of the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-infected patients receiving HAART at the Daniel Alcides Carrión General Hospital, Callao, Peru. 2004 - 2007.

ABSTRACT

Background: The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) constitutes a variety of clinical conditions that happen due to immune restoration when the patients with infection HIV / AIDS initiate Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). **Objective:** To determine the clinical and epidemiological profile of the IRIS in patients HIV- infected patients receiving HAART at the “Daniel Alcides Carrión” General Hospital, Callao, in the period 2004 - 2007.

Methods: It was realised a retrospective and descriptive study of the epidemiological and clinical features, in patients over of 14 ages with IRIS, observed for a period of 12 months after initiation of HAART. **Results:** 65 (21%) patients met IRIS criteria in 308 evaluated. The mean age was 36,3 years. 73,8% were receiving Zidovudine, Lamivudine and Nevirapine. 86,2% were treatment - naïve. The median of the first disease related to the IRIS was 41 days after initiating HAART and in 75% it appeared before the 60 days, with shorter periods for the mycobacteria and majors for the virus. The related diseases to IRIS more frequent were: mucocutaneous herpetic infections (33%), Pneumocystis jiroveci pneumonia (17%), oral candidiasis (13%) and tuberculosis (9%). The median of baseline CD4 cells count was 60 cél/mL and 66,1% had less than 100 cells/mL. More than half of the patients they reached CD4 cells count over 200 cél/mL and in almost the totality the viral load got to be undetectable at 3, 6 and 12 months of initiate HAART. 97% continued TARGA, 84,6% was cured, the 4,6% (3) deceased. **Conclusions:** The IRIS is a frequent event in our population with HIV / SIDA, in patients very inmunodeprimidos, with good immunological and virological answer to the TARGA, being more frequent the mucocutaneous herpetic infections. **KEY WORDS:** IRIS, HIV, AIDS, HAART.

INTRODUCCION

El Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) constituye una variedad de condiciones clínicas que ocurren debido a restauración inmune una vez que los pacientes con infección VIH - SIDA inician el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ^(1,2,3). Su incidencia aún no ha sido definida, pero se estima que entre 10%–25% de pacientes que empiezan TARGA experimentan el SIRI ⁽⁴⁻⁸⁾.

El espectro clínico de este síndrome es diverso y lo encontramos fundamentalmente relacionado con las infecciones por micobacterias (*M. avium complex* y *M. tuberculosis*) y por virus herpes. También se ha descrito en relación con otras muchas infecciones: Leucoencefalopatía multifocal progresiva, toxoplasmosis, virus de la hepatitis B y C, *Pneumocystis jirovecii*, lepra, leishmaniasis visceral, criptococo, molluscum, *Bartonella hensellae*, etc. Hay casos descritos de asociación con tumores (ej. sarcoma de Kaposi) e incluso con otras patologías como: sarcoidosis, tirotoxicosis, tiroiditis autoinmune, folliculitis eosinófila, enfermedad de Castelman ⁽⁴⁻²²⁾. Aún continúan apareciendo nuevas etiologías y extendiendo el espectro clínico del síndrome.

Debido a que la definición de SIRI es una presunción clínica y los criterios específicos de enfermedad no han sido desarrollados completamente, aún es difícil determinar su verdadera incidencia. Los estudios sugieren que el SIRI puede afectar una proporción importante de pacientes con VIH / SIDA que inician TARGA. Aunque el SIRI parece más prevalente en personas con inmunodepresión importante en el punto basal ⁽¹⁴⁾, es difícil identificar otros factores de riesgo comunes a la

variada gama de manifestaciones del SIRS. Sin embargo, se han reportado factores de riesgo que están asociados al desarrollo de SIRS como el sexo masculino, un intervalo más corto entre el inicio del tratamiento para infección oportunista y el inicio del TARGA, una caída rápida de la carga viral después de iniciar el TARGA, pacientes que inician TARGA por primera vez en el momento de diagnóstico de la enfermedad oportunista, adulto más joven, niveles muy bajos de células CD4 y relación muy baja de las células CD4/CD8 previos al inicio del TARGA ^(2,23,24).

Se prevé que el SIRS pondría ser más frecuente con la terapia antirretroviral en los países en desarrollo económico donde la prevalencia de M. tuberculosis, C. neoformans, y hepatitis B es alto ⁽¹⁴⁾. Aún cuando el TARGA en el MINSA se inició el año 2004 y en EsSalud el año 1997, las características clínicas y epidemiológicas sobre el SIRS en nuestro medio son escasas.

Los aspectos señalados en párrafos anteriores y el aún escaso conocimiento sobre el tema en nuestro país, motivan la realización del presente estudio con el **objetivo** de determinar el perfil clínico y epidemiológico del SIRS en pacientes VIH-SIDA que reciben TARGA en el Hospital Nacional “Daniel Alcides Carrión” de la provincia constitucional del Callao, Lima – Perú, lo que permitirá mejorar el conocimiento de esta enfermedad en nuestro medio, contribuyendo de manera importante al desarrollo de estrategias para un adecuado manejo clínico de este tipo de pacientes.

MARCO TEORICO

El restablecimiento inmunitario, o la inversión del declive inmunitario causado por el VIH, es uno de los objetivos principales del TARGA. Esta recuperación requiere una elevación de los linfocitos CD4 funcionales para dirigir la respuesta inmunitaria contra patógenos como el VIH, lo cual permite la supresión de la carga viral y otros resultados beneficiosos. Además, en algunos sujetos, la recuperación inmunitaria puede desencadenar una reacción inflamatoria poco tiempo después de iniciar la terapia antirretroviral y mostrar signos de mejoría inmunológica. Este conjunto de síntomas, conocido como síndrome de reconstitución inmune (SRI) o síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), a menudo se asemeja a una enfermedad definitoria del SIDA o a otras afecciones comunes entre los sujetos con el VIH. Aunque en la mayor parte de los casos los síntomas del SIRI remiten al cabo de unas semanas, el síndrome puede tener manifestaciones graves o confundirse con una progresión de la enfermedad, por lo que es preciso diagnosticarlo y tratarlo adecuadamente ^(1,2,14). El SIRI también se presenta en los pacientes pretratados con TARGA, incluso aquellos con resistencia preexistente o fracaso al TARGA, que posteriormente responden a un determinado esquema de TARGA, por el mismo mecanismo ^(23, 95, 114).

A pesar de las numerosas descripciones de causas infecciosas y no infecciosas del SIRI, la incidencia global del propio síndrome permanece aún desconocida ⁽¹⁴⁾. En un estudio retrospectivo grande realizado en Australia ⁽²⁾, reportó que el 25% (33/132) del total de pacientes que iniciaron TARGA, presentaron uno o mas episodios de enfermedades relacionadas al SIRI. Otro estudio retrospectivo

realizado en Londres ⁽²⁴⁾ reporta que el 22% (44/199) de los pacientes que iniciaron TARGA mostraron el SIRS, la mayoría (78 %) de las manifestaciones clínicas fueron dermatológicas. De estos 44 pacientes con SIRS, el 50% (22) presentaron Herpes simple anogenital, 23% (10) presentaron verrugas genitales, 9% (4) lesiones debidas a Molluscum contagiosum, 9% (4) por virus varicella zoster, 9% (4) por M. tuberculosis, 2% (1) por Mycobacterium avium intracellulare, 9% (4) debido a hepatitis B, 2% (1) debido a P. jiroveci y 2% (1) debido a sarcoma de Kaposi. Otra cohorte retrospectiva realizado en Serbia y Montenegro ⁽⁸²⁾ reportó que el 16.7% (65/389) del total de pacientes que iniciaron TARGA desarrollaron el SIRS. De estos 65 pacientes con SIRS, el 40% (26) se debió al virus herpes zoster, el 23 % (15) por hepatitis C, el 6% (4) por tuberculosis pulmonar, 3% (2) por pericarditis tuberculosa, 3% (2) por tuberculosis ganglionar, 4.6% (3) por queilitis angular por Candida albicans, neurotoxoplasmosis (1 paciente), leucoencefalopatía multifocal progresiva (1 paciente), molluscum contagiosum (1 paciente), herpes simple genital (2 pacientes), tinea corporis (2 pacientes), retinitis por citomegalovirus (2 pacientes), vitritis por citomegalovirus (1 paciente) y hepatitis B (3 pacientes). Otro estudio retrospectivo realizado en Texas, USA ⁽²³⁾, que incluye a 180 pacientes infectados con VIH que reciben TARGA, en donde 86 (47.8%) pacientes estaban coinfectados con M. tuberculosis, 35 (19.4%) con M. avium complex, y 59 (32.8%) con C. neoformans, el SIRS se desarrolló en el 32% (57/180). De los pacientes coinfectados con M. tuberculosis, M. avium complex, C. neoformans el 30% (26/86), 31.4% (11/35) y 34% (20/59) desarrollaron el SIRS respectivamente.

Las publicaciones en países en desarrollo son insuficientes especialmente en América Latina y sobre todo en el Perú, sin embargo gracias a las acciones de agencias como Médicos Sin Fronteras (MSF) y el Fondo Global para la Lucha contra el SIDA, Tuberculosis y Malaria, se ha introducido TARGA en los países en desarrollo. En un reporte disponible del programa de MSF ⁽⁸⁵⁾, 743 pacientes con conteo celular CD4 promedio de 48 céls/mL, la mayoría estuvo en riesgo de desarrollar el SIRS de etiología infecciosa. Durante un tiempo de observación de 1.7 a 6.9 meses, 8.2% de los pacientes fallecieron, de ellos, el 42.6% murieron durante los primeros 30 días de TARGA. Mientras esto puede reflejar infecciones oportunistas intercurrentes que empeoran la inmunodeficiencia subyacente, los hallazgos del estudio sugieren que podrían relacionarse a SIRS. Otro estudio prospectivo en Tailandia ⁽⁸⁶⁾, reporta que 60 pacientes tratados por meningitis criptocócica iniciaron TARGA con conteos celulares CD4 entre 0 y 147 céls/mL. En 14 pacientes (23%) ocurrieron infecciones oportunistas. Esto se observó entre 4 a 32 semanas (promedio 16) post inicio de TARGA y estuvo asociado a aumento del conteo CD4. Hubieron dos muertes y las enfermedades asociadas fueron infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, MAC, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, virus varicela zoster y virus herpes simple.

El intervalo de tiempo entre el inicio de TARGA y el SIRS es muy variable con un rango menor de una semana hasta 1 año, con ocurrencia de la mayoría de eventos dentro de las primeras 8 semanas luego del inicio de TARGA ^(2,7,28). Sin embargo algunos autores reportan casos de SIRS después del año ⁽¹⁴⁾.

Este SIRI agruparía a tres tipos de fenómenos diferentes ⁽¹⁴⁾:

1. Presentación clínica de infecciones oportunistas previamente silentes.
2. Agravamiento clínico de enfermedades ya conocidas que estaban controladas o estabilizadas.
3. Manifestaciones clínicas distintas o poco habituales de algunas enfermedades.

A pesar de las numerosas descripciones de las manifestaciones de SIRI, su patogénesis permanece aún incierta. Bajo este síndrome se agrupan circunstancias y fenómenos diferentes que pueden ser secundarios a mecanismos patogénicos distintos y que tienen en común su relación temporal con el inicio del TARGA ⁽¹⁴⁾. Las teorías actuales acerca de la patogénesis del síndrome involucran una combinación de carga antigénica subyacente, el grado de restauración inmune después de iniciar TARGA, y la susceptibilidad genética del huésped. Estos mecanismos patogénicos pueden actuar recíprocamente y probablemente puede depender de la carga subyacente del agente infeccioso o no infeccioso ⁽¹⁴⁾.

Se ha intentado establecer los factores de riesgo para desarrollo de SIRI, siendo algunos de los reportados en la tabla 1.

Tabla 1: Factores de riesgo asociados al desarrollo del SIRS.

Autor	Lugar	casos SIRS	Factores de riesgo
French M. Et al ⁽²⁾ .	Australia	33 (33/132)	-Conteo de linfocitos CD4 bajo ($P=0.0001$) y carga viral RNA VIH alta previo al TARGA ($P=0.007$).
Shelburne S. Et al ⁽²³⁾ .	Texas, USA	57 (57/180)	-Sexo masculino ($P=0.018$). -Caída inicial rápida de la carga viral RNA VIH después de iniciar el TARGA ($P<0.001$). -Pacientes que reciben TARGA por primera vez concomitantemente con el diagnóstico de enfermedad oportunista ($P<0.001$). -Intervalo corto entre el tratamiento de la infección oportunista y el inicio del TARGA ($P<0.001$).
Ratnam I. Et al ⁽²⁴⁾ .	Londres	44 (44/199)	-Edad: adulto más joven ($P=0.002$) - Porcentaje de células CD4 bajo ($<10\%$) ($P=0.002$) y relación CD4/CD8 baja previo al TARGA.

ENFERMEDADES ASOCIADAS AL SIRS:

SIRS por *Mycobacterium tuberculosis*:

El *Mycobacterium tuberculosis* está entre los patógeno frecuentemente reportados asociados con el SIRS ⁽¹⁴⁾. Se presenta como una “respuesta paradójica” que se caracteriza por el empeoramiento de los síntomas atribuibles a una tuberculosis (TB) ya diagnosticada a pesar de un tratamiento correcto, una vez iniciado el TARGA ^(30,31,32), o se presenta como reactivación (“desenmascaramiento”) de la infección de una tuberculosis latente ^(96,115).

Narita et. al. realizaron el primer estudio para evaluar la incidencia de respuestas paradójicas como consecuencia del inicio del TARGA en los pacientes con terapia antituberculosa donde reportaron que de los 33 pacientes coinfectados

VIH/TB que tuvieron terapia dual, 12 (36%) desarrollaron síntomas paradójicos ⁽³³⁾. Estudios retrospectivos corroboran el hallazgo que una proporción significativa de pacientes coinfectados VIH/TB que reciben TARGA tienen los síntomas del SIRS, con estimaciones que van del 7–45% ⁽³⁴⁻³⁹⁾.

El periodo más corto, ideal o adecuado, entre el inicio del tratamiento para TB y el inicio del TARGA está en debate. Mientras algunos investigadores no han encontrado ninguna diferencia en el tiempo de la terapia de TB y el inicio del TARGA entre pacientes con SIRS y sin SIRS ⁽³⁵⁾, otros han informado diferencias significativas entre estos grupos ^(23,36). En general, el SIRS ocurrió en pacientes que comenzaron el TARGA dentro de los dos meses de la terapia para TB ^(31,33,34,36,40,41,42). Entre 43 pacientes con TB asociado a SIRS, el tiempo promedio de inicio del SIRS era de 12–15 días (rango 2–114 días), donde en sólo cuatro de estos casos ocurrieron luego de cuatro semanas después de la iniciación de terapia antirretroviral ^(30,31,33,34,35).

Con el incremento de la disponibilidad del TARGA en países endémicos de TB, por el reporte de casos de SIRS relacionado a TB que afecta el SNC se puede presumir que estos casos pueden aumentar ⁽¹⁴⁾. Las manifestaciones clínicas de la TB relacionada al SIRS son muy variables, siendo las más comunes, fiebre sin foco, linfadenopatías y empeoramiento los síntomas respiratorios ⁽⁴⁴⁾. Los desórdenes pulmonares, como nuevos infiltrados pulmonares, linfadenopatías del mediastino, y las efusiones pleurales también son comunes ⁽³³⁾. Las presentaciones extrapulmonares también son posibles, como la tuberculosis diseminada asociado a falla renal aguda ⁽⁷⁾, respuestas inflamatorias sistémicas ⁽⁴²⁾, aparición de abscesos y

tuberculomas cerebrales ⁽⁴¹⁾. La TB pulmonar relacionado al SIRS puede diagnosticarse por el empeoramiento en las radiografías de tórax, sobre todo si las radiografías antiguas están disponibles para su comparación. Otros síntomas inespecíficos incluyen fiebre persistente, pérdida de peso, y empeoramiento de los síntomas respiratorios. La TB abdominal asociada al SIRS se puede presentar con dolor abdominal inespecífico e ictericia obstructiva. El diagnóstico es clínico y de exclusión, debiéndose descartar otras causas de fiebre, mala adherencia al tratamiento y resistencia a tuberculostáticos ⁽¹⁴⁾.

SIRS por Citomegalovirus.

El estudio de Jacobson et al ⁽²¹⁾ describe a cinco pacientes diagnosticados con retinitis por CMV a las 4 a 7 semanas de iniciar el TARGA. En una cohorte retrospectiva ⁽²⁾, el 18% (6/33) de pacientes presentó SIRS por CMV. En cohortes prospectivas ⁽⁴⁷⁾, la vitreítis sintomática ocurrió en un 63% (19/30) de los pacientes que respondieron al TARGA y que tenían un diagnóstico anterior de retinitis por CMV, el cual estaba inactiva al comienzo de la terapia antirretroviral. El tiempo promedio del inicio del TARGA hasta hacer la vitreítis era de 43 semanas. Otro estudio prospectivo grande ⁽⁴⁸⁾, identificó a 374 pacientes con historia de retinitis por CMV, de ellos el 17.6% (31/176) de pacientes que iniciaron TARGA presentaron uveítis por “recuperación inmunológica”. Como factores asociados con un riesgo reducido de desarrollar uveítis por “recuperación inmunológica” incluía al sexo masculino, el uso de TARGA, conteos altos de células CD4, y la afectación del polo retinal posterior; mientras que el uso previo de inyecciones intravítreo de cidofovir, lesiones retínicas grandes, y la recuperación inmune adecuada al TARGA estaba asociado a un riesgo aumentado ⁽⁴⁷⁾.

Además de la retinitis clásica por CMV, el TARGA llevó a nuevas manifestaciones clínicas de la infección, presentándose dos respuestas diferentes: retinitis o uveítis, en pacientes previamente diagnosticados con retinitis por CMV relacionado al SIDA y que estaba inactivo. La clínica se caracteriza por visión de "moscas volantes", visión borrosa, pérdida de agudeza visual, a veces intensa, y ausencia de enrojecimiento o dolor ocular. En casos complicados se han descrito formación de membranas epirretinianas, edema macular y neovascularización del nervio óptico. No son habituales las sinequias del iris ⁽⁴⁶⁾. Las manifestaciones inflamatorias de la infección por CMV no se limitan solo a la afectación ocular, también pueden afectar a otros órganos, produciendo colitis, pancreatitis o inflamación submandibular. ⁽⁴⁹⁾.

SIRI por Herpes zoster:

Con la introducción de los inhibidores de proteasa, se incrementaron las proporciones Herpes zoster en los pacientes infectados con HIV. Dos estudios que compararon a los pacientes que recibían TARGA con aquellos que no recibían TARGA se reportó que había un aumento de la incidencia de casos de Herpes zoster, estimándose en 6.2–9.0 casos por 100 persona-años, es decir tres a cinco veces más que las observadas en la era pre-TARGA ^(54,55).

El tiempo promedio del inicio de la enfermedad desde el comienzo del TARGA fue de 5 semanas (rango 1–17 semanas) ⁽⁵⁵⁾, y ningún caso ocurrió antes de las 4 semanas de la terapia ⁽⁵⁴⁾. Ambos estudios identificaron aumentos significativos en los linfocitos T CD8 como un factor de riesgo para desarrollar Herpes zoster.

SIRI por *Cryptococcus neoformans*:

La incidencia exacta de al SIRI asociado al *C. neoformans* es desconocido. Su reporte es infrecuente en las cohortes globales del SIRI, y muchos casos aparecen solo como reportes de casos. La mayoría de casos de SIRI por *C. neoformans* representa reactivación de casos previamente tratados ^(56,57,58), sugiriéndose una reacción inmunológica a la enfermedad tratada incompletamente o a los antígenos residuales. La mayoría de casos relacionados al SIRI se presenta como meningitis. La meningitis por *C. neoformans* relacionado a SIRI ocurre entre siete días a diez meses después de la iniciación de TARGA, presentándose mayormente (49%) dentro de las cuatro semanas de iniciar el TARGA ^(54,55,58,61). En un estudio ⁽⁶¹⁾, se comparó a pacientes con meningitis por *C. neoformans* relacionado al SIRI con pacientes con meningitis típica por *C. neoformans* relacionado al SIDA. Los pacientes con meningitis por *C. neoformans* relacionado al SIRI no mostraron ninguna diferencia en la presentación clínica, sin embargo, presentaron niveles altos de la carga viral y títulos altos en el LCR del antígeno criptococo, presión de apertura alta, conteos altos de leucocitos y niveles de glucosa en LCR. La mayoría de casos de meningitis por *C. neoformans* relacionados al SIRI ocurrieron en pacientes con niveles de CD4 <100 células/mL ^(54,55,58,61).

SIRI por virus de la hepatitis B Y C.

Evaluar si el empeoramiento de una hepatopatía crónica por virus B o C es secundario a SIRI es muy complejo, ya que resulta extremadamente difícil distinguir esta entidad de otras posibles, causadas por las hepatitis tóxicas por fármacos o eventos derivados de la propia historia natural de la enfermedad. Hay experiencia clínica y estudios clínicos e histológicos que señalan que el SIRI puede ser

responsable de reagudización de una hepatopatía tras el inicio del TARGA ⁽¹¹⁾, fundamentalmente asociada al aumento de linfocitos T CD8. No se dispone de métodos diagnósticos en la práctica clínica para poder saber con certeza si el deterioro hepático tras inicio el TARGA es secundario a SIRS.

OTRAS ENFERMEDADES RELACIONADAS AL SIRS:

Hay varios estudios de casos en la actualidad. Éstos incluyen a la Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* ^(17,20,64), la toxoplasmosis cerebral ^(65,66,67), la leishmaniasis visceral ⁽⁶⁸⁾, Sarkoma de Kaposi ⁽⁷⁵⁾. También se ha reportado aumento de problemas dermatológicos, como una exacerbación de una foliculitis previa o de una enfermedad de la piel ⁽⁶⁹⁾. Incluso hay reportes de parvovirus y de lepra ^(70,71), histoplasmosis ⁽⁷²⁾, estrongiloidosis y otras parasitosis ^(73,74), *Molluscum contagiosum* ⁽²⁴⁾, sinusitis ⁽⁷⁶⁾.

Otras etiologías no infecciosas incluyen enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Graves ⁽⁷⁷⁾, la artritis reumatoidea ⁽⁷⁸⁾, el lupus eritematoso sistémico ⁽¹⁴⁾, síndrome de Reiter ⁽⁸¹⁾, el síndrome de Guillain-Barré ⁽⁷⁹⁾, la sarcoidosis ⁽⁸⁰⁾, para mencionar algunas. Debido a que estas enfermedades que se han relacionado al SIRS son en la mayoría reportes de casos o estudios con muestras pequeñas, sugieren que se cuestione si todas estas manifestaciones son verdaderamente inducidas por la reconstitución inmune o si tal vez sólo son hechos aleatorios.

En la tabla 2 se resume y comparan las presentaciones clínicas de diferentes infecciones oportunistas en su forma habitual y en el contexto del SIRS.

Tabla 2. Presentación clínica de las enfermedades oportunistas en pacientes VIH con o sin TARGA.

Infección oportunista	Presentación clínica habitual	Presentación clínica tras inicio de TARGA
M. tuberculosis	Pérdida de peso, fiebre, adenopatías. Frecuentemente diseminada o extrapulmonar. Rx tórax: en ocasiones normal. Aislamiento frecuente de M. tuberculosis	Fiebre, empeoramiento de los infiltrados pulmonares, poliadenopatías, granulomas intracraneales. Infrecuente es el aislamiento de M. tuberculosis.
Complejo M. avium	Enfermedad diseminada, pérdida de peso, diarrea, micobacteremia frecuente.	Linfadenitis focal, masas granulomatosas, raramente se da micobacteremia.
CMV	Retinitis y raramente vitritis.	Vitritis, retinitis, enfermedad extraocular.
Criptococcus neoformans	Meningitis ocasionalmente indolente, raramente pleocitosis en LCR	Meningitis evidentemente marcada, pleocitosis en LCR
LMP	Deficits neurológicos, hipodensidad sin realce al contrastar en RMN.	Déficit neurológicos, hipodensidades en RMN frecuentemente con realce periférico de contraste.
Herpes zoster	Puede ser severo, acompañado de complicaciones.	Presentación moderada sin complicaciones.

Existen diferentes propuestas de diagnóstico de SIRS ⁽⁹⁰⁾. El más utilizado para diagnosticar SIRS son los criterios de French et al ⁽⁸⁾, descritos en la Tabla 3.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de los pacientes con diagnóstico de infección VIH – SIDA que recibieron tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), observados por un periodo de 12 meses a partir del inicio del TARGA y que desarrollaron enfermedades relacionadas con SIRS en el Hospital Nacional “Daniel Alcides Carrión” (HNDAC) en la provincia constitucional del Callao, Lima-Perú entre los años 2004– 2007.

En el estudio se incluyeron a todos los pacientes mayores de 14 años que cumplieron con los criterios diagnósticos para SIRS según French ⁽⁸⁾ [Tabla 3] y que iniciaron TARGA en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2007. La identificación de los pacientes con diagnóstico o sospecha de SIRS se llevó a cabo mediante la revisión de todas las historias clínicas de los pacientes del servicio de infectología del HNDAC, por el periodo de un año desde el inicio del TARGA. Las historias clínicas de los casos identificados fueron sometidos a una revisión profunda con el fin de descartar a los pacientes que no cumplieran con los criterios de diagnóstico para SIRS y para obtener y registrar los datos epidemiológicos y clínicos de los pacientes seleccionados. No se hizo alguna técnica de muestreo.

Tabla 3. Criterios de diagnóstico de SIRS usados para la selección de pacientes.

Criterios Mayores

A. Presentación atípica de infecciones oportunistas o tumores en pacientes que responden a TARGA:

- a) *Enfermedad localizada (Ej. ganglios linfáticos, hígado, bazo).*
- b) *Reacción inflamatoria exagerada:*
 - *Fiebre severa, con exclusión de otras causas.*
 - *Lesiones dolorosas.*
- c) *Respuesta inflamatoria atípica en tejidos afectados:*
 - *Granulomas, supuración, necrosis.*
 - *Infiltrado celular inflamatorio linfocítico perivascular.*
- d) *Progresión de disfunción orgánica o extensión de lesiones pre-existentes luego de definición de mejoría clínica post tratamiento germen-específico antes de inicio de TARGA y, exclusión de toxicidad al tratamiento y nuevos diagnósticos:*
 - *Desarrollo o ampliación de lesiones que ocupan espacio en cerebro post tratamiento para criptococosis o toxoplasmosis cerebral.*
 - *Neumonitis progresiva o desarrollo de neumonía organizada post tratamiento para TB pulmonar o Neumonía por Pneumocystis jiroveci.*
 - *Instalación nueva o empeoramiento de uveítis/vitreítis post resolución de retinitis por CMV.*
 - *Fiebre y citopenia post tratamiento para MAC diseminado.*
 - *Extensión de lesiones de Sarcoma de Kaposi y resolución subsiguiente o regresión parcial sin inicio de radioterapia, quimioterapia sistémica o terapia intralesional.*

B. Disminución de los niveles plasmáticos de VIH-RNA $>1 \log_{10}$ copias/mL

Criterios Menores

1. *Aumento de conteo celular CD4 post TARGA.*
2. *Aumento de la respuesta inmune específica para un patógeno relevante (ejm: respuesta del tipo de hipersensibilidad retardada para antígenos micobacterianos).*
3. *Resolución espontánea de enfermedad sin terapia antimicrobiana específica o quimioterapia tumoral sin continuación de TARGA.*

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin diagnóstico de VIH-SIDA.
- Pacientes que no estaban recibiendo TARGA
- Pacientes que no tienen conteos de células CD4 y carga viral al inicio del TARGA.
- Pacientes que no tienen al menos un control del conteo de células CD4 y carga viral después del inicio de TARGA.
- Pacientes con reacciones adversas al TARGA.

Las variables analizadas fueron las siguientes:

- **Variables epidemiológicas:** edad, sexo, ocupación, procedencia, grado de instrucción, nivel socioeconómico, incidencia anual del SIRS, frecuencia de las enfermedades relacionadas al SIRS, tiempo promedio entre inicio de TARGA y desarrollo del SIRS, cuantificación de células CD4 y CD8 y proporción de células CD4/CD8 al inicio del TARGA, al 6° y 12° mes después del inicio del TARGA , cuantificación de la carga viral al inicio del TARGA, al 3°, al 6° y al 12° mes después del inicio del TARGA,
- **Variables clínicas:** formas clínicas del SIRS, antecedentes de enfermedades oportunistas previas al TARGA, esquema de TARGA, tratamiento administrado y evolución clínica del SIRS.

La operacionalización de las variables presentadas se halla en la parte de ANEXOS del presente trabajo.

Análisis Estadístico

Los datos recolectados de cada paciente, a través de un formulario de recolección de datos estructurados, fueron transferidos a una base de datos elaborada con el programa SPSS Ver. 15.0 para Windows; en el que fueron procesados y analizados.

Se obtuvieron frecuencias, medias, medianas y desviaciones estándar para las mediciones de las variables continuas: edad, tiempo entre el inicio del TARGA e inicio del SIRC, conteo de células CD4, CD8 y carga viral; y proporciones para las variables discretas: SIRC, formas clínicas del SIRC, sexo, raza, ocupación, nivel socioeconómico, procedencia, grado de instrucción, enfermedades oportunistas previo al TARGA, infección por VIH, esquema TARGA, tratamiento administrado y evolución clínica del SIRC.

Cuando se compararon las variables continuas con distribución normal se utilizó la prueba de t-Student y cuando se compararon las variables nominales se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$. La prueba de Kruskal-Wallis se utilizó para la comparación de mediana para variable cuantitativas sin distribución normal y la prueba de Anova se utilizó para la comparación de medias para variables cuantitativas con distribución normal entre los grupos de las diferentes formas de SIRC.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio iniciaron TARGA 308 pacientes que fueron observados por un periodo de un año desde el inicio del TARGA, de ellos el 63% (194) fueron pacientes “nunca antes tratados” (naives) y el 37% (114) fueron “antes tratados” con algún esquema. Así mismo en el año 2004, 2005, 2006 y 2007 se evaluaron 89 (28.9%), 85 (27.6%), 69 (22.4%) y 65 (21.1%) pacientes respectivamente. Más de la mitad de pacientes (58.4%, 180) recibió el esquema de Zidovudina + Lamivudina + Nevirapina, el 17.2% (53) Estavudina + Lamivudina + Nevirapina, el 5.2% (16) Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz, el 12% (37) Lopinavir / ritonavir asociados a diferentes antiretrovirales y el 12.3% (38) recibió otros esquemas.

Del total de pacientes estudiados (308), 99 (32%) desarrollaron enfermedades oportunistas luego de iniciar TARGA, sin embargo se identificaron 65 (21%) pacientes que cumplieron con los criterios de diagnóstico del SIRS según French ⁽⁸⁾ [Tabla 3] y se excluyeron 34 pacientes que no cumplieron con los criterios de ingreso del SIRS por falta de datos. De estos pacientes excluidos, 10 fueron enfermedades por M. tuberculosis, 10 por virus Herpes simple, 4 con neumonía por N. jirocecci, 3 por toxoplasmosis cerebral, 2 por virus Herpes zoster, 2 con neurocriptococosis, 2 con candidiasis esofágica y 1 con retinitis por Citomegalovirus.

Todos los pacientes que ingresaron al estudio con diagnóstico de SIRS tuvieron la combinación de dos criterios mayores y uno menor descritos en la tabla 3 (criterio mayor A más B y el criterio menor número1).

La proporción anual de casos incidentes que presentaron SIRS varió, en el 2004 fue 21.3% (19/89), en el 2005 fue 25.9% (22/85), en el 2006 fue 13.1% (9/69) y en el 2007 fue 23.1% (15/65).

CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS.

La mayoría de los pacientes (49 casos, 75.4%) fueron solteros, procedentes del Callao (43 casos, 66.2%). El 73.8% (48) tuvieron instrucción secundaria, el 47.7% (31) no tenían ocupación remunerada y el 67.7% (44) se encontraban en pobreza y extrema pobreza [Tabla 4]. La media de edad de los pacientes fue de 36.3 años (rango 17 – 60), presentándose con más frecuencia entre los 20 a 49 años de edad (59, 90.8%). Se observó que la media de edad fue mayor en el grupo de candidiasis oral asociada a SIRS, no alcanzando significancia estadística ($p=0.06$) [Tabla 7]. De los 65 pacientes, 53 (81.5%) fueron varones. Se encontró que la comparación del sexo entre las diferentes formas de SIRS, no se presentó en ninguna mujer en el grupo de candidiasis y neumonía por *P. jiroveci* siendo estadísticamente significativo ($p= 0.01$) [Tabla 7].

Tabla 4. Casos de SIRS, según características epidemiológicas.

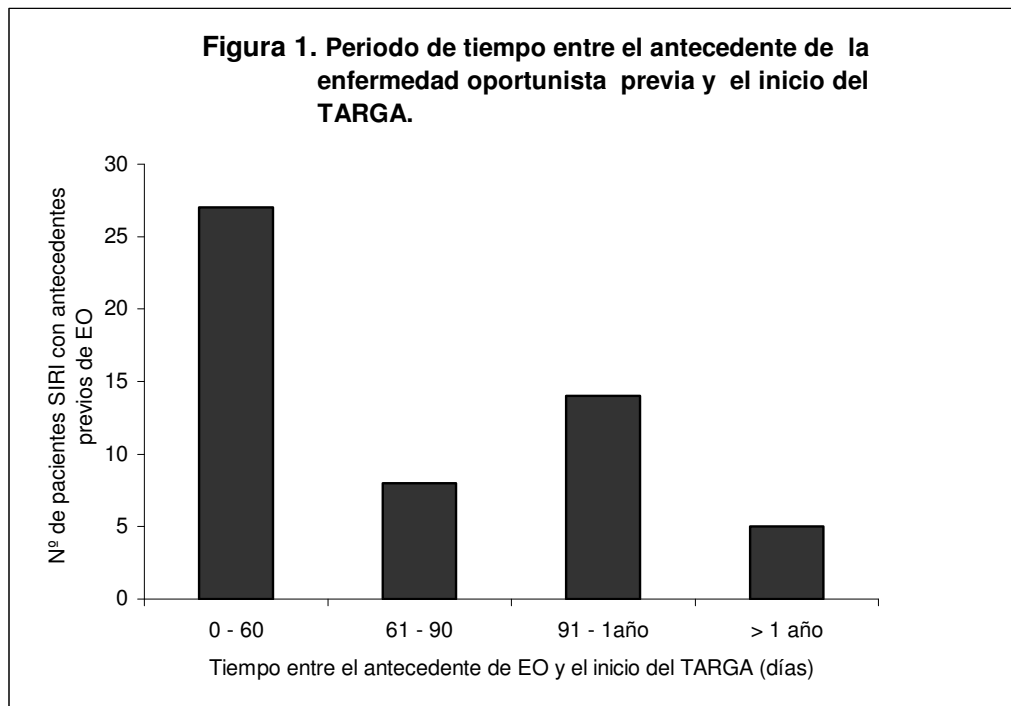
		Pacientes SIRS N=65	%
Edad (media en años)		36.3 (17 – 60)	
Sexo			
	<i>Masculino</i>	53	81.5
	<i>Femenino</i>	12	18.5
Estado civil			
	<i>Soltero</i>	49	75.4
	<i>Casado/conviviente</i>	11	16.9
	<i>Viudo/divorciado</i>	5	7.7
Procedencia			
	<i>Callao</i>	43	66.2
	<i>Lima</i>	19	29.2
	<i>Provincias</i>	3	4.6
Instrucción			
	<i>Analfabeto</i>	1	1.5
	<i>Primaria</i>	3	4.6
	<i>Secundaria</i>	48	73.8
	<i>Superior</i>	13	20
Ocupación			
	<i>Desocupado</i>	27	41.5
	<i>Empleado</i>	7	10.8
	<i>Otros</i>	15	23.1
Nivel socioeconómico			
	<i>Pobreza extrema</i>	6	9.2
	<i>Pobreza no extrema</i>	38	58.5
	<i>No pobre</i>	21	32.3

El 83.1% (54/65) tenían antecedentes de enfermedades oportunistas (EO) previas al TARGA. Así mismo el 33.3% (18) tenían 1 EO previa, 38.9% (21) tenían 2 EO, 22.2% (12) tenían 3 EO y 5.6% (3) tuvieron 4 EO previas. Más de la mitad tenía como antecedentes de EO previa (29, 53.7%) a la tuberculosis, 35.2% (19) candidiasis oral, 27.8% (15) neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, 18.5% (10) candidiasis esofágica, 14.8% (8) virus herpes zoster, 11.1 % (6) toxoplasmosis cerebral y 38.9% (21) otras enfermedades oportunistas [Tabla 5].

Tabla 5. Antecedentes de Enfermedades Oportunistas (EO) previas al inicio del TARGA.

	Pacientes SIRI	%
Tiempo entre EO previa e inicio de TARGA (Mediana)	61 días (1-1865)	
Antecedente previo de EO	n=65	
Con antecedente de EO	54	83.1
Sin antecedente de EO	11	16.9
Nº de EO previas por paciente	n = 54	
Con 1 EO	18	33.3
Con 2 EO	21	38.9
Con 3 EO	12	22.2
Con 4 EO	03	5.6
Tipos de EO previas	n = 54	
Tuberculosis Pulmonar o extrapulmonar	29	53.7
Candidiasis oral	19	35.2
Neumonía por <i>P. jiroveci</i>	15	27.8
Candidiasis esofágica	10	18.5
Virus herpes zoster	08	14.8
Toxoplasmosis cerebral	06	11.1
Otras	21	38.9

La mediana entre el antecedente de EO previa y el inicio del TARGA fue de 61 días (rango 1-1865). La mitad de casos (27 / 54) con EO previas se presentaron antes de los 60 días de iniciar TARGA, el 14.8% (8/54) se presentaron entre 61 y 90 días, el 25.9% (14/54) se presentaron entre 91 días y un año y solo el 9.3% (5) la EO previa se presentó hace más de un año del inicio del TARGA [Figura 1]. En el 38.9% (21/54) de los pacientes con antecedentes EO, se inició TARGA cuando se encontraban recibiendo tratamiento etiológico de la EO previa.



Existió variabilidad en la pauta de TARGA cuando se presentó el SIRC, pero la mayoría de casos (61/65) recibieron TARGA basado en INNTR, principalmente Nevirapina y 3 con Efavirenz a dosis plenas y fijas. Así mismo el 86.2% (56) eran pacientes “naïves” [Tabla 6]. Los cuatro pacientes con esquemas basados en Inhibidores de Proteasas recibieron anteriormente esquemas de Zidovudina + Lamivudina + Nevirapina, los cuales se cambiaron por fracaso. Los otros 5 pacientes “antes tratados”, recibieron anteriormente los esquemas de Zidovudina + Lamivudina + Nevirapina (03), Estavudina + Lamivudina + Nevirapina (02) por más de 30 días y lo abandonaron.

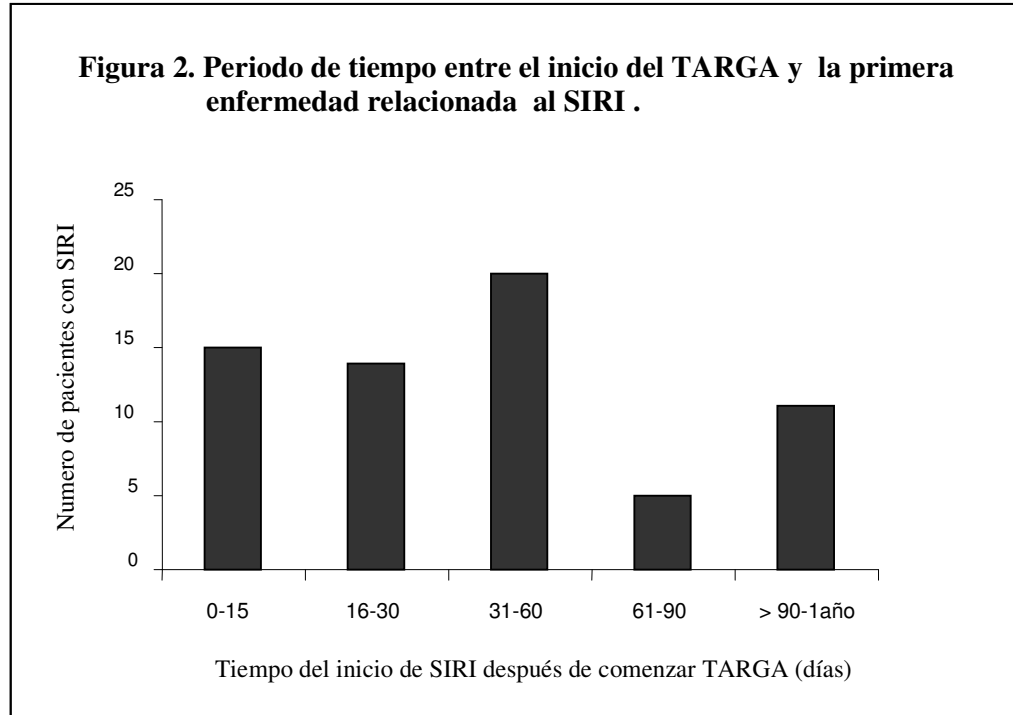
Tabla 6. Esquemas TARGA al inicio del SIRC.

	Frecuencia (n=65)	Porcentaje (%)
Tipo de tratamiento		
Nunca antes tratado (naïves)	56	86.2
Antes tratado	9	13.8
Esquemas TARGA		
<i>Zidovudina+ Lamivudina+Nevirapina</i>	48	73.8
<i>Estavudina+Lamivudina+ Nevirapina</i>	10	15.4
<i>Zidovudina+Lamivudina+Efavirenz</i>	3	4.6
<i>Lopinavir/ritonavir+Didanosina+Lamivudina</i>	1	1.5
<i>Lopinavir/ritonavir+Zidovudina+Didanosina+lamivudina</i>	1	1.5
<i>Lopinavir / ritonavir + Estavudina + Didanosina</i>	1	1.5
<i>Lopinavir/ ritonavir+ Tenofovir + Nevirapina</i>	1	1.5

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Se presentaron 85 enfermedades relacionadas al SIRC. Varios pacientes presentaron más de una enfermedad relacionada al SIRC (10 casos presentaron 2 enfermedades, 2 casos presentaron 3 enfermedades y 2 casos presentaron 4 enfermedades), sin embargo la mayoría de casos (51, 78.5%) solo presentaron una enfermedad relacionada al SIRC.

Los síntomas de la primera enfermedad relacionada al SIRC en los 65 pacientes comenzaron tras una mediana de 41 días (rango 6-364) del inicio del TARGA. En el 75.4% (49/65) de los pacientes, el inicio de la primera enfermedad relacionada al SIRC se presentó en menos de 60 días, el 7.7 % (5/65) se presentaron entre 61 y 90 días, el 16.9% (11/65) se presentaron entre 91 días y un año. [Figura 2]. No obstante, cabe mencionar que la mediana del total de eventos de SIRC (85) fue de 44 días y el 67% (57) de ellos se presentó antes de los 60 días [Tabla 8].



Las enfermedades relacionadas al SIRS más frecuentes fueron la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (15, 17.6%) seguido de infecciones por virus herpes zoster (14, 16.5%), candidiasis oral (11, 12.9%), herpes oral (9, 10.6%). neurotoxoplasmosis (7), herpes genital (5), neurocriptococosis (3), condilomatosis anal (3), Tuberculosis pulmonar (2), Tuberculosis pulmonar y pleural (3), Tuberculosis pulmonar y ganglionar (2), Tuberculosis ganglionar (01), retinitis por citomegalovirus (1) y retinitis necrotizante con vitreitis e iridociclitis por citomegalovirus (1), molusco contagioso (2), Hepatitis B (1), Sarkoma de Kaposi cutaneomucoso (1), enfermedad diarreica por isosporidiosis (1), enfermedad diarreica por criptosporidiosis (1), Linfoma No Hodking (1), Leucoplasia vellosa (1).

La enfermedad se relacionó con la “exacerbación” de enfermedades diagnosticadas antes del inicio del TARGA en el 15.4% (10/65) de pacientes, tales como tuberculosis (04), neurotoxoplasmosis (03), neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (01), candidiasis oral (01), hepatitis crónica B (01); en el resto de los pacientes (55, 84.6%) estas enfermedades fueron presentaciones nuevas o “apariciones” durante el TARGA.

Todas las infecciones mucocutáneas producidas por virus herpes (28) presentaron dolor, en el 35.7% (10/28) las lesiones fueron extensas, 28.6% (8/28) tenían fiebre y 1 caso presentó encefalitis. De los pacientes que realizaron candidiasis oral, el 91% (10/11) presentaron lesiones extensas en la cavidad oral.

Los pacientes con Neumonía por *P. jirovecii* relacionada al SIRS, el 73.3% (11/15) presentaron fiebre, 93.3% (14/15) cursaron con disnea, 73.3% (11/15) presentaron tos productiva, 26.7% (4/15) presentaron tos seca, 33.3% (5/15) mostraron radiografía de tórax anormal y en el 40% (6/15) fue normal en 6 casos (4 casos no tuvieron radiografía de tórax), el 66.7% (10/15) presentaron DHL alto (>420 UI/L); a los pacientes no se les realizó exámenes para aislar el *P. jirovecii* y el diagnóstico fue especialmente clínico y terapéutico. El 80 % (12/15) de los pacientes se encontraba recibiendo profilaxis con cotrimoxazol 800/160 mg por día, en forma regular, con una mediana de 40 días (rango 12- 102) antes del inicio del TARGA.

En cuanto a los pacientes que presentaron tuberculosis relacionada al SIRI (08), 3 tenían antecedentes de tuberculosis tratada hace 2, 4 y 5 años respectivamente antes del inicio del TARGA. Además, la mitad (4/8) tenían diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar desde 7, 16, 23 y 31 días antes de comenzar el TARGA; después del inicio del TARGA, estos 4 pacientes presentan “exacerbación” del cuadro respiratorio (tos, disnea, fiebre) o extensión de infiltrados en la radiografía de tórax, dos de ellos a los 6 días y los otros a los 14 y 25 días de iniciado el TARGA. La otra mitad de pacientes (4/8) tuvo aparición de tuberculosis después de iniciado el TARGA y tenían baciloscopías en esputo negativas antes de comenzar el TARGA. Sin embargo, solo 1 paciente que no tenía antecedente de tuberculosis, reciente ni antigua, recibía profilaxis primaria con Isoniacida 300 mg por día, en forma regular, 26 días antes de iniciar TARGA.

En general, de los pacientes que presentaron SIRI relacionada a tuberculosis, el 87.5% (7/8) tenían baciloscopías positivas (4 pacientes tenían resultados de baciloscopías positivas en esputo, 3 en ganglio y 1 en líquido pleural) 62.5% (5/8) mostraron anormalidades en la radiografía de tórax (02 con infiltrados y 03 con efusiones pleurales), 50% (4/8) hicieron fiebre, 37.5% (3/8) tenían afectación ganglionar.

De los casos con toxoplasmosis cerebral, 85.7% (6/7) presentaron cefalea, 71.4% (5/7) mostraron déficit motor, 42.8% (3/7) cursaron con vómitos y náuseas, 42.8% (3/7) presentaron convulsiones, 28.6% (2/7) con trastorno de conciencia y solo 1 paciente hizo fiebre. Todos estos pacientes estaban recibiendo profilaxis con Cotrimoxazol, 3 recibían profilaxis secundaria (por antecedente de episodio de

toxoplasmosis cerebral previa) a dosis de 800/160 mg 3 veces por día desde 21, 56 y 98 días antes del inicio del TARGA, el resto (04) recibía Cotrimoxazol 800/160 mg por día, en forma regular, entre 2 semanas y 3 meses antes del comienzo del TARGA.

Los 3 casos con meningitis criptocócica presentaron cefalea y anormalidades en LCR (hipercelularidad, hiperproteínorrea, hipoglucorraquia), con tinta china positiva, 2 con fiebre, náuseas y vómitos, 1 con trastorno de conciencia y 1 presentó convulsiones.

Una paciente [Tabla 09, paciente 13] mostró empeoramiento de la hepatitis B crónica luego de 42 días de iniciado el TARGA presentando dolor abdominal, náuseas, vómitos y aumento del TGP más de 5 veces (173 U/L) respecto del basal (35 U/L). Este mismo paciente había presentado herpes zoster dérmico a los 30 días de iniciado TARGA.

La tabla 09 muestra un resumen de las principales características clínicas y de laboratorio de los 65 pacientes que cumplieron los criterios de diagnóstico de SIRS.

Tabla 7. Comparación entre los tipos de enfermedades asociadas al “primer evento” del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).

Características	TBC (n= 7)	V. Herpes (n=23)	P. jiroveci (n=12)	Candidiasis (n=8)	Otros (n=15)	Valor <i>p</i>
- Edad [†]	35,57	31,3	28,5	50,6	28,6	0,06
- Varón ^{††}	4 (57,1)	15 (65,2)	12 (100)	8 (100)	14 (93)	0,01
- Tiempo entre inicio de TARGA y SIRI (días) *	27 (6-46)	45 (24-106)	30 (15,5-46)	24 (13,5-73)	53 (14-84)	0,07
- Tiempo entre antecedente de EO previa e inicio TARGA (días) *	54,5	78	58	99	43	0,34
Recuento CD4 (células/mL) *						
Basal	39	73	48,5	94	57	0,9
A los 6 meses	195	185,5	192,5	178	162	0,72
A los 12 meses	279	247	241,5	276	192	0,33
Recuento CD8 (células/mL) *						
Basal	558	636	747,5	810	755	0,42
A los 6 meses	640	845,5	959,5	722	900	0,79
A los 12 meses	892	916	1215	854	934,5	0,39
Relación CD4/CD8 *						
Basal	0,08	0,1	0,09	0,1	0,06	0,55
A los 6 meses	0,29	0,22	0,22	0,24	0,18	0,55
A los 12 meses	0,31	0,24	0,2	0,27	0,21	0,3
Carga viral (log₁₀) *						
Basal	5,6	5,57	5,47	5,04	5,49	0,19

* Para las comparaciones se utilizó la prueba Kruskal Wallis con un nivel $p < 0,05$. Los valores representan mediana (percentil 25 – percentil75).

[†] Se realizó el análisis con la prueba Anova. Los datos representan la media (95% IC).

^{††} Se realizó el análisis con la prueba Chi-cuadrado o Fisher-exacta. Los datos representan número (porcentaje).

De acuerdo al tiempo del inicio del TARGA, de las 28 enfermedades producidas por virus herpes, 21 (75%) se presentaron a partir de los 30 días a un año del inicio de TARGA; semejante son los casos por neurotoxoplasmosis donde casi la totalidad, es decir 6 de los 7 casos, se presentaron también después de los 30 días. En cambio, en 7 de los 8 casos producidos por *Micobacterium tuberculosis* se presentaron antes de los 30 días del inicio del TARGA. Las enfermedades producidas

por hongos y particularmente la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, se presentaron con más frecuencia antes de los 60 días del inicio del TARGA [Tabla 8]. Esto también se puede apreciar en la Tabla 7 comparando las medianas de las diferentes formas del primer evento del SIRS ($p=0.07$).

Tabla 8. Periodo de tiempo entre el inicio de enfermedades relacionadas al SIRS y el inicio del TARGA

Herpes virus		Neumonía P. jiroveci		Candidiasis		Tuberculosis		Toxoplasmosis Cerebral		Otros		TOTAL		
Días	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	Tot.	%
0-15	2	7.1	3	20.0	3	27.3	3	37.5	1	14.3	3	18.8	15	17.6
16-30	5	17.9	4	26.6	3	27.3	4	50.0	0	0	1	6.3	17	20.0
31-60	10	35.7	6	40.0	2	18.1	1	12.5	1	14.3	5	31.2	25	29.4
61-90	3	10.7	1	6.7	0	0	0	0	3	42.8	2	12.5	9	10.6
91 -1año	8	28.6	1	6.7	3	27.3	0	0	2	28.6	5	31.2	19	22.4
Total	28	100.0	15	100.0	11	100.0	8	100.0	7	100.0	16	100.0	85	100.0

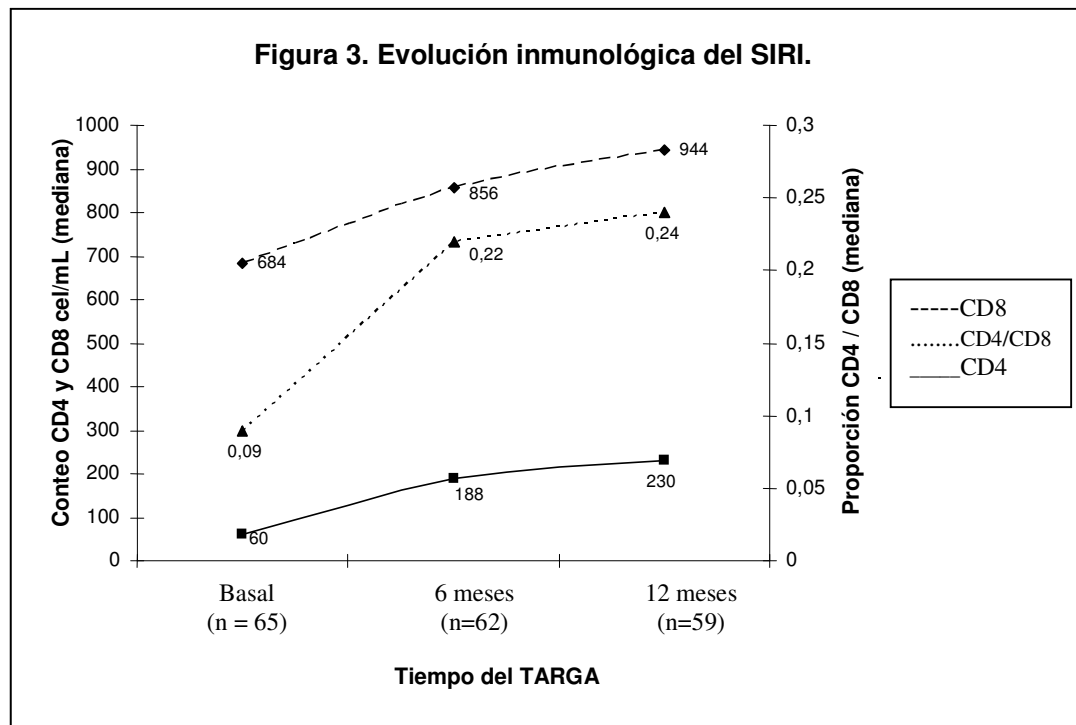
RESULTADOS BASALES INMUNOLOGICOS Y VIROLOGICOS.

La mediana de células CD4 basal fue de 60 cél/mL (rango 1- 433) [Figura 3]. En el 44.6% (29) el conteo de células CD4 fue menor o igual a 50 cél/mm³, el 21.5% (14) de los casos se presentaron entre los rangos de 51 a 100 cel/mL, el 20% (13) entre 101 a 199 cel/mL y sólo 9 casos (13.8%) tenían conteos de células CD4 basales > 200 cél/ mL .

En cuanto al conteo de CD8 la mediana basal fue 684 cél/mL (rango 105-2001) [Figura 3]. En dos tercios de los pacientes (76.1%) tuvieron conteos de células CD8 altos es decir de más de 500 cél/mL, con una proporción de CD4/CD8 bajo (< 0.1) en el 57%. El 84.6% (55) presentaban cargas virales mayores a 100 000 copias/mL (mediana 299213 copias/mL, rango 15394 – 2850562) con una mediana de 5.48 log₁₀ /mL (rango 4.19 – 6.63).

EVOLUCION INMUNOLOGICA Y VIROLOGICA.

Después de una duración de TARGA de 6 meses la mediana del CD4 se triplica, aumentando de 60 cel/mL a 188 cel/mL (rango 76-577) y a los 12 meses se elevó a 230 (rango 73-878) [Figura 3]. Cabe señalar que hubo un aumento importante del porcentaje de pacientes, con respecto al basal, que alcanzaron un valor de CD4 por encima de las 200 cel/mL en el 40.3% y el 61% a los 6 y 12 meses del inicio del TARGA respectivamente.

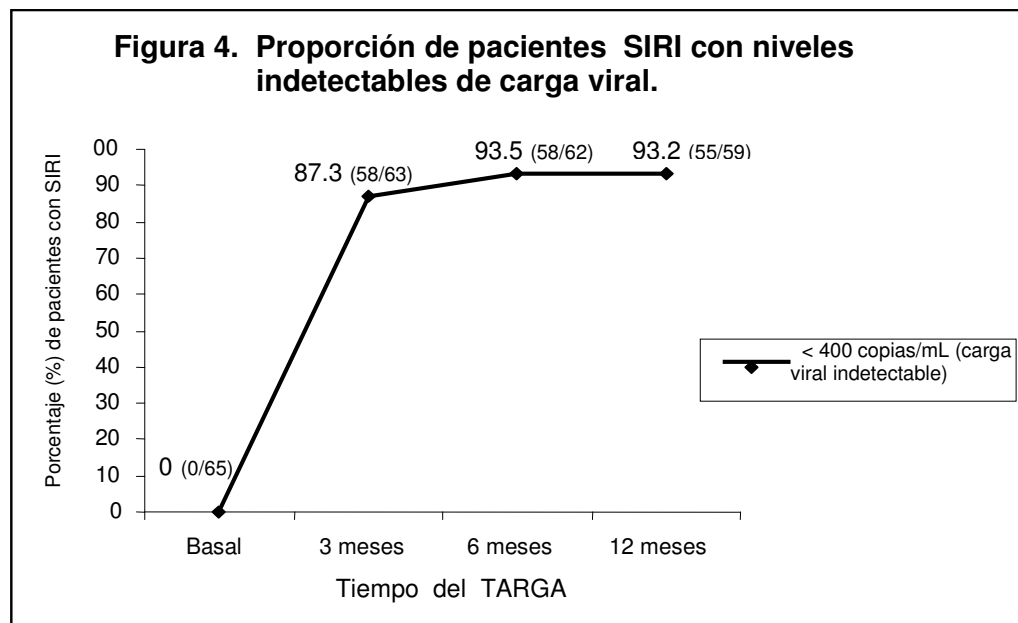


* n= número de pacientes.

La mediana del conteo celular CD8 aumentó a 856 (rango 265 – 2000) y a 944 (rango 283-1281) a los 6 y 12 meses del inicio del TARGA respectivamente [Figura 3]. La gran mayoría de los pacientes (93.2%) alcanzaron valores de células CD8 por encima de 500 cél/mL a los 12 meses del inicio del TARGA.

Así mismo la mediana de la proporción de CD4/CD8 se elevó a 0.22 (rango 0.06 – 1.09) y 0.24 (rango 0.06 – 1.16) a los 6 y 12 meses del inicio del TARGA respectivamente [Figura 3]. Y más del 50% de los pacientes alcanzaron una proporción mayor o igual a 0.2 en el mismo tiempo de seguimiento.

En el 87.3% (58/63), 93.5% (58/62) y 93.2 % (55/59) la carga viral fue indetectable (< 400 copias/mL o < 2.6 log), a los 3, 6 y 12 meses respectivamente [Figura 4]. En todos los casos la disminución logarítmica de la carga viral fue mayor 1 log a los 3, 6 y 12 meses de iniciado el TARGA.



Comparando las diferentes enfermedades relacionadas al SIRS [Tabla 7], no se observó significancia estadística en el aumento de los niveles de linfocitos CD4, ni en la disminución de la carga viral a los 3, 6 y 12 meses del inicio del TARGA.

MANEJO DEL SIRS

El TARGA se continuó en el 97 % (63) de los casos, solo en 2 pacientes que recibían tratamiento antituberculoso esquema I (Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida y Etambutol), se suspendió temporalmente el TARGA, hasta el cambio de fase 1 a fase 2 de dicho esquema, para prevenir las interacciones medicamentosas. Los pacientes que presentaron SIRS recibieron antiinflamatorios en el 49.2% (32) de los casos, de estos, el 10.8% (7) recibieron corticoides por un lapso de de 5 días a 10 días y el 38.4% (25) antiinflamatorios no esteroideos (AINES) por un lapso de de 5 a 7 días. De los pacientes que recibieron corticoides, 05 recibieron Prednisona 50 mg VO por día y 02 pacientes recibieron Dexametasona 12 mg por día IV. En cuanto a los que recibieron AINES, 10 pacientes recibieron Ibuprofeno 800 – 1200 mg VO por día, 08 recibieron Ketorolaco 30 mg VO o IM o IV por día, 05 recibieron Diclofenaco 75 mg IM ó 50 mg VO por día y 02 pacientes recibieron Meloxicam 15 mg por día. Cabe precisar que los antiinflamatorios fueron indicados para las enfermedades relacionadas al SIRS y no como parte del tratamiento del SIRS propio. En el 93.8% (61) de los casos recibieron tratamiento etiológico de acuerdo a la enfermedad relacionada al SIRS.

EVOLUCION CLINICA.

En cuanto a la evolución del SIRS se curaron el 84.6% (55) de los casos, el 12.4% (8) quedaron con secuelas, es decir 2 quedaron con paresias por neurotoxoplasmosis, 4 con neuralgia por herpes zóster y 2 con pérdida de la visión por retinitis por citomegalovirus. Hubo mejoría en 3 (4.6%) casos de tuberculosis debido a que durante el periodo de observación de la investigación no se llegó a alcanzar la observación del término del tratamiento antituberculoso, 1 caso tuvo recaída por neurotoxoplasmosis después del año de inicio de TARGA. Hubieron 3 (4.6%) muertes, siendo las enfermedades asociadas Linfoma No Hodgkin (1), tuberculosis pulmonar y pleural (1), neurotoxoplasmosis coinfectado con tuberculosis pulmonar (1). No hubo diferencias estadísticas en la comparación en el tipo de tratamiento del SIRS y su evolución.

Tabla 9. Principales características clínicas y de laboratorio de los pacientes con SIRI.

Nº Paciente y Evento SIRI	Edad / Sexo	SIGNOS Y SÍNTOMAS	LABORATORIO	T
01. Herpes oral	32 / M	Dolor, úlcera erosiva.	Ninguno	20
02. Herpes oral	33 / M	Dolor, lesiones extensas	Ninguno	13
03. Herpes oral	30 / M	Dolor	Ninguno	24
04. Herpes oral	45 / F	Dolor, úlceras erosivas	Ninguno	147
05. Herpes oral	31 / M	Dolor, fiebre.	Ninguno	67
06. Herpes oral	33 / M	Dolor, lesiones extensas	Ninguno	149
07. Herpes oral	60 / F	Dolor, fiebre.	Ninguno	84
08. Herpes genital	42 / M	Dolor	Ninguno	41
09. Herpes genital	33 / M	Dolor, lesiones extensas.	Ninguno	42
10. Herpes genital	35 / M	Dolor, lesiones inflamadas.	Ninguno	59
11. Herpes genital	38 / M	Dolor, lesiones extensas	Ninguno	49
12. Herpes zoster dérmico	32 / M	Fiebre, dolor, lesiones inflamadas tórax.	Ninguno	58
13. Herpes zoster dérmico Hepatitis B	34 / M	Dolor, fiebre. Dolor abdominal, náuseas, vómitos.	Ninguno Transaminemia (aumento >5 veces TGP), HBsAg +	30 42
14. Herpes zoster dérmico	26 / M	Fiebre, dolor, lesiones inflamadas en tórax y abdomen.	Ninguno	19
15. Herpes zoster dérmico	35 / M	Dolor, lesiones inflamadas región lumbar	Ninguno	263
16. Herpes zoster dérmico	25 / F	Dolor, fiebre.	Ninguno	41
17. Herpes zoster dérmico	35 / F	Dolor, lesiones extensas lumbares.	Ninguno	106
18. Herpes zoster dérmico	33 / F	Dolor, lesiones en tórax.	Ninguno	20
19. Herpes zoster dérmico	27 / F	Dolor, lesiones en región lumbar y periumbilical.	Ninguno	45
20. Herpes zoster dérmico	17 / F	Dolor, lesiones inflamadas en región de cadera derecha.	Ninguno	40
21. Herpes zoster dérmico y encefalitis	32 / M	Fiebre, cefalea, dolor y lesiones extensas en miembros inferior derecho y abdomen.	LCR: CQ: cel 1, LMN: 100% Glucosa: 73 mg/dL, proteínas: 53 mg/dL.	13
22. Herpes zoster dérmico	33 / M	Dolor, lesiones miembro inferior der.	Ninguno	112
23. Herpes zoster dérmico	24 / F	Dolor, fiebre.	Ninguno	199
24. Neumonía por P. jiroveci	29 / M	Fiebre, tos productiva, disnea.	Radiografía tórax: infiltrado difuso hiliofugal. DHL alto (532 UI/L)	44
Neurocriptococosis		Cefalea, convulsiones, vómitos, náuseas	LCR: Hiperproteinorraquia (114mg/dL), hipoglucorraquia (13mg/dL), hiper celularidad (18cél, 90% MN) . Tinta china (+, IG= 3%) Ag criptococo (1/100).	65
25. Neumonía por P. jiroveci	28 / M	Tos Productiva, disnea, náuseas.	DHL alto (634 UI/L). Radiografía tórax normal.	27
26. Neumonía por P. jiroveci	47 / M	Fiebre, tos productiva, disnea.	Radiografía tórax: infiltrados hiliofugal, DHL alto (729 UI/L)	20
27. Neumonía por P. jiroveci	32 / M	Fiebre, Tos seca, náuseas.	Radiografía tórax normal, DHL=375 UI/L	7
Condilomatosis anal		Dolor, verrugas inflamadas	Ninguno	286
28. Neumonía por P. jiroveci	31 / M	Fiebre, tos productiva, disnea.	DHL alto (606 UI/L)	13
29. Neumonía por P. jiroveci Herpes genital	52 / M	Tos productiva, disnea Dolor, inflamación escrotal.	DHL = 475 UI/L	42 49

30. Neumonía por P. jiroveci	30 / M	Fiebre, tos seca, disnea, sibilantes.	Radiografía tórax: incremento de trama fibrointersticial hiliobasal bilateral, DHL alto (902 UI/L).	33
31. Neumonía por P. jiroveci	38 / M	Fiebre, tos productiva, disnea	Radiografía de tórax normal	6
32. Neumonía por P. jiroveci	42 / M	Disnea, tos seca	Radiografía de tórax normal	72
33. Neumonía por P. jiroveci	49 / M	Tos productiva, disnea, fiebre.	DHL alto (595 UI/L)	51
34. Neumonía por P. jiroveci	42 / M	Tos productiva, disnea, fiebre	Radiografía de tórax tractos finos hilio apical bilateral	48
35. Neumonía por P. jiroveci	43 / M	Tos productiva, disnea	DHL alto (958 UI/L), radiografía tórax normal	18
Candidiasis oral		Lesiones extensas.	Ninguno	43
36. Candidiasis oral	46 / M	Lesiones extensas.	Ninguno	27
Herpes oral		Dolor		83
Herpes oral		Úlceras erosivas orales extensas.		167
37. Candidiasis oral	26 / M	Lesiones orales extensas	Ninguno	55
38. Candidiasis oral	37 / M	Lesiones extensas	Ninguno	91
Leucoplasia vellosa				224
39. Candidiasis oral	33 / M	Lesiones extensas	Ninguno	130
40. Candidiasis oral	34 / M	Lesiones extensa	Ninguno	13
41. Candidiasis oral	41 / M	Lesiones extensas.	Ninguno	21
42. Candidiasis oral	43 / M	Dolor.	Ninguno	14
43. Candidiasis oral	48 / M	Lesiones extensas	Ninguno	13
Neumonía por P. jiroveci		Tos productiva, disnea, fiebre.	Radiografía de tórax normal	29
Molusco contagioso		Dolor, lesiones extensas.	Ninguno	105
Herpes zoster dérmico		Dolor, fiebre	Ninguno	147
44. Tuberculosis pulmonar y pleural	45 / M	Fiebre, tos productiva, disnea, agravamiento de síntomas respiratorios	Aumento de infiltrados en Rx tórax, aparición efusión pulmonar, BK líquido pleural (++) , VSG alta (32 mm/h).	6
45. Tuberculosis pulmonar y pleural	34 / M	Fiebre, tos productiva, pérdida de peso.	Aparición de efusión pulmonar, BK esputo (++) , cultivo BK (+)	27
46. Tuberculosis ganglionar	53 / M	Fiebre, baja de peso, adenopatías cervicales.	Cultivo BK (+) ganglio , Baciloscopia (+) ganglio	27
Candidiasis oral		Lesiones extensas.	Ninguno	27
Retinitis Citomegalovirus		Disminución intensa de agudeza visual	Fondo de ojo: múltiples lesiones retineales ambos ojos con múltiples hemorragias en "llamarada".	87
47. Tuberculosis pulmonar y pleural	26 / M	Tos productiva, disnea empeoramiento de síntomas respiratorios.	Aparición efusión pulmonar hemotórax derecho en radiografía de tórax. BK esputo (-)	14
Neumonía por P. jiroveci		Fiebre, tos seca, disnea.	DHL alto (762 UI/L).	41
48. Tuberculosis pulmonar y ganglionar	45 / F	Tos productiva, adenopatías cervicales, disnea, crepitantes.	Radiografía de tórax: linfilitados pulmonares en 1/3 inferior de hemitórax derecho, VSG alta (65 mm/h). BK esputo y ganglio (+)	46
49. Tuberculosis pulmonar	28 / F	Tos productiva, fiebre, baja de peso, hemoptisis	Radiografía tórax: infiltrado basal izquierdo, VSG 64 mm/h, BK (-)	6
50. Tuberculosis pulmonar y ganglionar	37 / F	Fiebre, tos productiva, baja de peso, adenopatías cervicales.	BK esputo (+) y ganglio (++)	27
Neurotoxoplasmosis		Fiebre, cefalea, trastorno de conciencia, déficit motor, convulsiones	Ninguno	166
51. Neurotoxoplasmosis	31 / M	Cefalea, empeoramiento de síntomas neurológicos.	Aumento de lesiones cerebrales en TAC.	6
Tuberculosis pulmonar		Fiebre, tos, disnea.	BK (+) esputo	25

52. Neurotoxoplasmosis	45 / F	Reaparición de síntomas neurológicos, cefalea, plejía hemicuerpo derecho, vómitos, nauseas, parestesias, visión borrosa	Desarrollo de nuevas lesiones cerebrales en RMN (2 zonas hipointensas en parenquima cerebral izquierdo lobulo parietal posterior y frontal tipo granuloma)	147
53. Neurotoxoplasmosis	38/ M	Cefalea, plejía hemicuerpo derecho, convulsiones, afasia	TAC: granuloma en 2/3 de hemisferio cerebral izq.	78
54. Neurotoxoplasmosis	25 / M	Paresia hemicuerpo izquierdo, cefalea, nauseas, vómitos.	TAC: imagen nodular en la capsula interna derecha	33
Herpes Zoster		Dolor, lesiones dérmicas extensas hemitórax izquierdo.	Ninguno	48
Candidiasis oral		Lesiones extensas	Ninguno	92
Neumonía por P. jiroveci		Fiebre, tos productiva, disnea.	Radiografía tórax: efusión pleural derecha, DHL alto (718 UI/L)	232
55. Neurotoxoplasmosis	40 / M	Cefalea, hemiparesia derecha.	Ninguno	84
56. Neurocriptococosis	28 / M	Fiebre, cefalea, vómitos, nauseas	LCR: hipogluorraquia (27mg/dL), proteínas 41mg/dL, hiper celularidad (117cel., MN 62%). Tinta china (+, IG=14%)	7
57. Neurocriptococosis	37 / M	Fiebre, cefalea, trastorno de conciencia	LCR: hipogluorraquia (26mg/dL), proteínas 53mg/dL, hiper celularidad (90 cél. PMN=82% MN=18%), Tinta china (+, IG=2%).	11
58. Condilomatosis anal	30 / M	Dolor, verrugas inflamadas.	Ninguno	49
59. Condilomatosis anal	41/ M	Dolor, verrugas inflamadas	Ninguno	237
60. Isosporidiosis intestinal	31/ M	Vómitos, diarrea, deshidratación.	Examen heces: ooquistes de <i>Isospora belli</i>	53
Neurotoxoplasmosis		Cefalea, trastorno de conciencia, convulsiones, vómitos, nausea	Desarrollo de lesiones cerebrales en TAC.	89
61. Criptosporidiosis	50 / M	Diarrea acuosa, dolor abdominal, deshidratación	Examen de heces: <i>Critosporidium sp</i>	27
62. Molusco contagioso	34 / M	Dolor, lesiones faciales inflamadas.	Ninguno	55
63. Retinitis, vitritis, iridociclitis por CMV	30 / M	Dolor ocular, enrojecimiento ocular, ceguera, cefalea.	Fondo ojo: Retinitis necrotizante hemorrágica bilateral, examen externo: iridociclitis bilateral. Tydall ++ y vitritis ++ bilateral. Múltiples hemorragias en "llama"	14
64. Sarkoma de Kaposi cutaneomucoso	55 / M	Adenopatías inguinales, Tumores violáceas en frenillo sublingual y paladar, pápulas violáceas extensas en cara, tórax, genitales, cuello, edema testicular.	Biopsia de piel y mucosa oral compatible con Sarkoma de Kaposi.	60
65. Linfoma No Hodking	41 / M	Baja de peso, tos seca, adenopatías cervicales, adenopatías retroperitoneales.	Biopsia de medula osea: "infiltrado por células atípicas de estirpe linfóide", Biopsia de ganglio: "Linfoma No Hodking de cel. Grandes", FA: 580 (VN<306), DHL 995 UI/L y 3204 UI/L (VN: 240-420).	364

* T= Tiempo entre inicio de TARGA y SIRI (días), HBAGs= Antígeno de superficie de Hepatitis B, LCR= Líquido cefalorraquídeo, CQ= Citoquímico, LMN=Linfomononucleares, MN = Mononucleares, DHL= Deshidrogenasa láctica, Ag=Antígeno, BK= Baciloscopia para tuberculosis, VSG= velocidad de sedimentación glomerular, TAC= Tomografía axial computarizada, RMN= Resonancia magnética, IG= Índice de gemación, VN= valor normal.

DISCUSION

Este estudio descriptivo sobre SIRS es uno de los pocos realizados en el Perú y otros países en desarrollo después del inicio del TARGA. Por tratarse de un estudio retrospectivo basado en datos hospitalarios, existe la posibilidad de no haber incluido algunos casos. En este estudio el 21% (65/308) de los pacientes que iniciaron TARGA presentaron SIRS según los criterios de diagnóstico de French et al.⁽⁸⁾ y la incidencia anual del SIRS fluctuó entre 13.1% (9/69) y 25.9% (22/85). Los resultados coinciden con estudios similares retrospectivos realizados en países desarrollados como Australia⁽²⁾, reporta que el 25% (33/132) del total de pacientes que iniciaron TARGA, presentaron uno o mas episodios de enfermedades relacionadas al SIRS. Otro estudio retrospectivo realizado en Londres⁽²⁴⁾ reporta que el 22% (44/199) de los pacientes que iniciaron TARGA desencadenaron el SIRS. En Serbia y Montenegro⁽⁸²⁾ reportó que el 16.7% (65/389) del total de pacientes que iniciaron TARGA desarrollaron el SIRS. En una de las series más amplias presentada por Shelburne et al.⁽²³⁾, el SIRS se diagnosticó en el 31,7% de los pacientes que iniciaron TARGA y las etiologías relacionadas fueron *M. tuberculosis*, *M. avium intracellulare* o *Cryptococcus neoformans*. Datos publicados por otros investigadores^(1,2,33,82) reportan cifras similares que varían entre 10% y 35% en pacientes infectados con el VIH y con buena respuesta al TARGA. Estos resultados contrastan de manera importante con el estudio de Michelet et al., en el cual reportaron que el 68% de pacientes presentaron uno o más episodios de la enfermedad después del TARGA⁽⁸⁹⁾.

Las publicaciones en países en desarrollo son relativamente insuficientes especialmente en América Latina y sobre todo en el Perú y no se conoce si existen variaciones regionales importantes en el espectro clínico. Un estudio prospectivo en Tailandia ⁽⁸⁶⁾ encontró casi el mismo número de casos (23%). En Cuba ⁽⁹⁰⁾ se describió en un 14,3% de una cohorte de enfermos con SIDA y tuberculosis tratados con TARGA.

Con respecto a las características epidemiológicas de los pacientes con SIRS, estos tuvieron una media de edad de 36.3 años, la mayoría fueron del sexo masculino, solteros, procedentes del Callao, con instrucción secundaria, con alguna ocupación remunerada, con pobreza y extrema pobreza. En investigaciones previas, sólo analizan la edad y el sexo de los casos y no existen estudios disponibles para comparar los hallazgos de las otras características. Algunas investigaciones ⁽⁹¹⁾ identificaron que el inicio del TARGA a una edad más joven era un factor de riesgo asociado para el desarrollo del SIRS. Es probable que la edad más joven al comenzar TARGA, de como resultado una restauración inmune mayor y, por lo tanto, un riesgo creciente de desarrollar el SIRS ^(91, 92). Sin embargo, otros 3 estudios no encontraron ninguna relación independiente entre la edad y el SIRS ^(8,23,35).

Al igual que en investigaciones previas ^(24,82,93), en el presente estudio la mayoría de los pacientes con SIRS fueron del sexo masculino, aunque la menor incidencia de SIRS en mujeres podría deberse a que en la población estudiada la mayoría fueron varones. Una cohorte ⁽²³⁾ identificó al sexo masculino como factor de riesgo para el desarrollo de SIRS.

Encontramos que la gran mayoría de los pacientes (83%) existía una o más enfermedades oportunistas previas al inicio del TARGA, siendo la patología más frecuente la tuberculosis. En la mitad de estos casos existía una enfermedad oportunista de diagnóstico reciente (menos de 60 días antes del inicio del TARGA), cuyo tratamiento se inició simultáneamente con el TARGA en casi la tercera parte de los casos. Esta observación también fue hecha en el estudio de Shelburne et al. ⁽²³⁾, donde los pacientes que iniciaron TARGA en un tiempo más cercano al diagnóstico de una infección oportunista previa, fue asociado a mayor riesgo de SIRS. También esto es semejante con un reporte anterior ⁽³⁶⁾ de 17 pacientes tratados con TARGA coinfectados con Tuberculosis y VIH. Las razones de esta asociación son confusas actualmente, aunque se piensa que los pacientes que reciben terapia prolongada para su infección oportunista antes de comenzar TARGA disminuirían sus cargas antigénicas microbianas para cuando se inicia el TARGA y esto proporcionaría menos material para estimular el sistema inmunológico una vez que se comienza el TARGA. Estas observaciones pueden prestar un soporte agregado a las recomendaciones ⁽⁹⁴⁾ de considerar retrasar el TARGA por 4-8 semanas después de comenzar la terapia de la tuberculosis en los pacientes coinfectados. Sin embargo, el momento en que se inicie el TARGA respecto al tratamiento de la infección oportunista es otro de los temas debatidos en relación con la ocurrencia de este síndrome ^(95,96,97).

En cuanto al esquema TARGA con que se presentó el SIRS, la gran mayoría eran pacientes nunca antes tratados (naíves) y el esquema indicado era generalmente la asociación de 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) como la Zidovudina y lamivudina más 1 inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa

(INNTR) como la Nevirapina. El estudio de Sheburne et al. ⁽²³⁾, identifica como factor de riesgo para SIRS a los pacientes naives al TARGA. Otra investigación, señala que la asociación independiente de ser terapia antirretroviral naiva y el desarrollo del SIRS se relaciona probablemente con tener una respuesta virológica e inmunológica más fuerte a la terapia en este grupo de sujetos comparados con los que habían recibido esquemas de TARGA anteriormente ⁽¹¹³⁾.

El tipo de esquema TARGA no ha sido asociado al SIRS en los diferentes estudios, sin embargo una investigación ⁽⁹⁸⁾ sugiere que el uso de regímenes más potentes para VIH, como los inhibidores de proteasa (IP), es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de SIRS. Esta asociación puede relacionarse a la supresión potente y rápida de la carga viral de VIH con esta clase de terapia antirretroviral y claramente, una disminución en el nivel de viremia es importante para el desarrollo de SIRS.

En estos pacientes, el SIRS frecuentemente ocurrió dentro de los 60 días del inicio de TARGA, cuya mediana fue de 41 días, pero hubo variación de acuerdo a las formas de presentación, es decir, las infecciones virales se presentaron generalmente más tardíamente (después de los 30 días) y las producidas por *Micobacterium tuberculosis* se presentaron, casi en su totalidad, tempranamente (antes de los 30 días). Este intervalo es muy variable en los diferentes investigaciones ^(2,7,24,28,31,33,99) aunque la mayoría coincide que el SIRS ocurre generalmente, en los primeros 90 días de iniciado el TARGA, sin embargo también se pueden encontrar variaciones en función de la infección subyacente, con períodos más cortos para las micobacterias y mayores para los virus. Se piensa que la forma temprana de presentación del SIRS,

es decir la que se presenta durante los tres primeros meses de iniciado el TARGA parece resultar de una respuesta inmune contra patógenos oportunistas viables, los cuales están presentes a menudo como infección subclínica. Una excepción puede ser el SIRS por virus herpes, debido a que ésta infección se reactiva infrecuentemente. En cambio la forma de presentación tardía del SIRS, es decir la que se presenta después de un mes hasta años luego de iniciar TARGA, parece resultar de una respuesta inmune contra antígenos de patógenos oportunistas no viables ^(6,8).

Las formas de enfermedades relacionadas al SIRS más frecuentes fueron las infecciones virales herpéticas mucocutáneas y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, no obstante también fueron frecuentes las infecciones micóticas, especialmente la candidiasis oral, tuberculosis, toxoplasmosis cerebral, siendo menos frecuentes la meningitis criptocócica y las formas neoplásicas. Se debe señalar que el diagnóstico en la mayoría de las enfermedades relacionadas a SIRS fue clínico y terapéutico básicamente. Esto coincide con 2 estudios retrospectivos realizados en Londres ⁽²⁴⁾ y Serbia y Montenegro ⁽⁸²⁾ donde la mayoría de las manifestaciones clínicas fueron infecciones virales herpéticas dérmicas, seguido de enfermedades micobacterianas tuberculosas. Pero al contrario de este estudio, las neumonías debida a *P. jirovecii* y candidiasis orales son poco frecuentes.

En este estudio, los casos por enfermedad tuberculosa se presentó se presentó en un 9.4% de los pacientes. Sin embargo estudios retrospectivos corroboran el hallazgo de una proporción significativa de pacientes coinfectados VIH/TB que reciben TARGA tienen los síntomas del SIRS, con estimaciones que van del 7–45% ⁽³⁴⁻³⁹⁾. Semejante a este estudio, Narita et al. ⁽³³⁾, notaron que los pacientes

infectados por VIH en tratamiento antituberculosis y TARGA, presentaron una la alta incidencia de reacciones paradójicas (nuevo episodio de fiebre, empeoramiento o aparición de linfadenopatías, infiltrados pulmonares o derrame pleural; o empeoramiento de otras lesiones tuberculosas), que no se dan en pacientes infectados con VIH sin TARGA.

En este estudio también se presenta un caso con Hepatitis B crónica que se reagudiza tras el inicio del TARGA; hay estudios clínicos ^(11, 111, 112) donde se señalan que el SIRS puede ser responsable de la reagudización de una hepatopatía crónica por virus B o C tras el inicio del TARGA, fundamentalmente asociada al aumento de linfocitos T CD8, sin embargo valorar si el empeoramiento de una hepatopatía crónica por virus B o C es secundario al SIRS es muy complejo, ya que resulta extremadamente difícil distinguir esta entidad de otras posibles causas como pueden ser las hepatitis tóxicas por fármacos o eventos derivados de la propia historia natural de la enfermedad y además no disponemos de métodos diagnósticos en la práctica clínica para poder saber con certeza si el deterioro hepático tras inicio el TARGA es secundario al SIRS.

Así mismo, los casos de SIRS en nuestra serie se relacionó con la exacerbación de infecciones oportunistas definidoras de SIDA, tales como tuberculosis, neurotoxoplasmosis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, candidiasis oral, Hepatitis B crónica, ocurrida en 15.4% de pacientes en comparación con el estudio de Ratnam et al. ⁽²⁴⁾ donde esto ocurrió en 7.5% de pacientes.

Un rasgo común de estos casos es que la presentación clínica de las formas de SIRS era a menudo atípica en comparación con los que normalmente se observa en pacientes infectados con VIH. Por ejemplo, meningitis criptocócica con una marcada pleocitosis en el LCR, enfermedad retinal por citomegalovirus, herpes zoster con lesiones muy dolorosas, extensas y fiebre, candidiasis oral extensa, inflamación localizada, una enfermedad diseminada o granulomatosa que es inusual para el patógeno diagnosticado. Estas formas atípicas probablemente son causadas por la inmunidad restaurada después del TARGA ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰³⁾.

Los episodios de SIRS, en este estudio, son más comunes en pacientes gravemente inmunodeprimidos, con un conteo de CD4 basal de menos de 50 cells/mL, así mismo se presentaron con un conteo CD8 basal alto y con una proporción CD4/CD8 baja. Estos datos han sido identificados como factores de riesgo en investigaciones previas y sugieren la necesidad de la iniciación temprana del TARGA ^(2,7,91,104). Esto también concuerda con un estudio francés ⁽⁸⁹⁾ donde el 44.2% tenían una conteo de CD4 < 50 cél/mL.

También se encontró que después de 6 y 12 meses de iniciado el TARGA, la mediana del conteo de CD4 se triplica y cuadruplica respectivamente con respecto al basal y que más de la mitad de los pacientes alcanzaron un CD4 por encima de las 200 cel/mL a los 12 meses del inicio del TARGA. Esto es apoyado por algunos datos observacionales que han sugerido que el SIRS ocurre con mayor frecuencia en individuos con una elevación mayor y más marcada del conteo celular CD4 luego del inicio terapéutico ⁽³⁹⁾. En una publicación ⁽²³⁾ de pacientes con enfermedad micobacteriana predominante, encontraron que el SIRS fue asociado a un incremento

de las células CD4 a un mes después de la iniciación del TARGA. En contraste, el estudio de French et al. ⁽²⁾ no encontraron ninguna asociación entre el riesgo de SIRS y la magnitud del aumento de las células CD4 durante 24 semanas de TARGA, lo cual indica que la razón de reconstitución inmune no es un factor importante en la susceptibilidad para hacer SIRS.

También se observó en esta serie, que a las 6 y 12 semanas de seguimiento el conteo de CD8 se elevó más y la proporción de CD4/CD8 disminuyó. Según el estudio de Ratnam et al., esto fue asociado a un aumento de 3 veces en el riesgo de SIRS ⁽²⁴⁾. A diferencia de la elevación del CD4, una respuesta citotóxica realizada por el linfocito T CD8 puede ser más importante en la inmunopatogénesis del SIRS para las infecciones virales, tales como herpes zoster ^(54,55) citomegalovirus, hepatitis C, o Virus herpes humano tipo 8 ⁽⁶³⁾ aunque las células natural killer pueden también estar implicadas ⁽¹⁰⁵⁾. Martínez et al. ⁽⁵⁴⁾, mostró que el aumento del conteo de células CD8 era el único factor de riesgo asociado con el desarrollo de herpes zoster después del inicio de TARGA. Otros autores creen que el aumento en el conteo de linfocitos T CD8 después de iniciar TARGA puede producir hepatitis clínicas causadas por virus de la hepatitis B o C ^(11,111,112). Un aumento de los linfocitos T CD8 en respuesta a los agentes antirretrovirales se ha descrito también en otros estudios ^(63,110). Recientemente se han descrito distintos polimorfismos en ciertos complejos histocompatibilidad mayor o genes de citoquinas en asociación con micobacterias y herpes virus relacionados con el SIRS, lo cual indica una susceptibilidad genética al SIRS ⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁹⁾. Del mismo modo se observó en la totalidad de los pacientes una disminución marcada y persistente de la carga viral de más de 1 log después del inicio del TARGA, semejante a otros estudios ^(7,35,104).

En la gran mayoría de los pacientes el TARGA se continuó y recibieron terapia específica para la enfermedad relacionada al SIRS, aunque algunos pacientes requirieron terapia antiinflamatoria sea con corticoides o AINES. No existen ensayos clínicos o estudios controlados acerca del tratamiento del SIRS que permitan realizar recomendaciones firmes, aunque existen descripciones de mejorías con AINES y corticoides ^(1,6). La evolución del SIRS en la mayoría de casos fue favorable y la mortalidad fue baja (3/65, 4.6%), semejante a una cohorte africana ⁽¹¹⁶⁾ en el cual afirma que la mortalidad del SIRS es limitada (<1%) luego de 3 años de iniciado el TARGA. Otro estudio realizado en Tailandia reportó una tasa de mortalidad de 9.5% (2/21) en pacientes con tuberculosis relacionada al SIRS ⁽¹¹⁷⁾.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyeron su carácter retrospectivo y la naturaleza intrínsecamente subjetiva del diagnóstico de un paciente con SIRS en algunos casos ya que la presunta enfermedad oportunista no pudo identificarse por cultivos o por otros métodos de diagnóstico; sin embargo, esto puede explicarse por la inflamación del patógeno específico en vez de la reactivación real de la infección oportunista. Se intentó reducir al mínimo esto por guías publicadas o por información accesible de múltiples fuentes que estén de acuerdo con el diagnóstico.

CONCLUSIONES

- En este estudio el 21% de los pacientes evaluados presentaron SIRS, durante los primeros 12 meses que siguen a la iniciación de TARGA, ocurriendo frecuentemente dentro de los 60 días del inicio de TARGA, con períodos más cortos para las micobacterias y mayores para los virus.
- Las enfermedades relacionadas al SIRS más frecuentes fueron las infecciones virales herpéticas mucocutáneas, neumonías por *Pneumocystis jirovecii*, candidiasis oral, tuberculosis y la toxoplasmosis cerebral.
- Los episodios de SIRS, fueron más comunes en pacientes muy inmunodeprimidos, con un conteo de CD4 basal de menos de 100 cells/mL, e inversamente su presentación es poco común con un conteo de células CD4 superiores a 200 cél/mL; posterior al inicio del TARGA presentaron ascenso importante del conteo de células CD4 y descenso de la carga viral a niveles indetectables en la gran mayoría.
- En casi la totalidad de los pacientes, el TARGA se continuó y las enfermedades relacionadas al SIRS generalmente mejoraron y curaron. La mortalidad fue muy baja.

RECOMENDACIONES

- Debe considerarse el SIRS en cualquier paciente infectado con el VIH que presente una enfermedad o un empeoramiento clínico y paradójico tras iniciar el TARGA, sobre todo si está muy inmunodeprimido o tenga una enfermedad oportunista previa y cercana al tiempo del inicio del TARGA y tiene un rápido ascenso del conteo de células CD4 y descenso de carga viral.
- Antes del inicio del TARGA, en los pacientes con inmunodepresión avanzada, se debe descartar la presencia de enfermedades oportunistas y evitar así la aparición del síndrome de reconstitución inmune que puede acarrear desenlaces fatales. Esto es particularmente importante dado el uso creciente de drogas antiretrovirales en lugares como el nuestro donde la prevalencia de infecciones como *M. tuberculosis* es alta.
- Finalmente, son necesarios ensayos clínicos y estudios de cohortes prospectivos grandes que involucren a pacientes que comienzan TARGA, con apoyo de laboratorios para patógenos específicos para validar y adicionalmente refinar el criterio de diagnóstico y para explorar los varios mecanismos específicos de los patógenos asociados a SIRS, así como establecer estrategias preventivas óptimas y de manejo del SIRS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune Reconstitution in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1159-1166.
- [2] French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000; 1:107–15.
- [3] Bartlett JG. Medical Management of HIV Infection. John Hopkins University 2003; 4:49-51.
- [4] De Simone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133:447–54.
- [5] Lederman MM, Valdez H. Immune restoration with antiretroviral therapies. *JAMA* 2000; 284:223–8.
- [6] Shelburne SA, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:213–27.
- [7] Cooney EL. Clinical indicators of immune restoration following highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34:224–33.
- [8] French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18:1615–27.
- [9] French MA. Antiretroviral therapy. Immune restoration disease in HIV-infected patients on HAART. *AIDS Read* 1999. 9:548–549, 554–555, 559–562.

- [10] John M, French MA. Exacerbation of the inflammatory response to *Mycobacterium tuberculosis* after antiretroviral therapy. *Med J Aust* 1998; 169:473–474.
- [11] Carr A, Cooper DA. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor. *Lancet* 1997; 349:995–996.
- [12] Abino JF, Peraldi R, Lepidi H, Luciani M, Girard PM. Bacillary splenitis (*Bartonella henselae*) during immune restoration in an HIV-infected patient. *AIDS* 2002;16:1429-30.
- [13] Pierre Couppie', MD; Sylvie Abel, MD;Voinchet, MD. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated With HIV and Leprosy. *Arch Dermatol.* 2004;140:997-1000.
- [14] David M Murdoch, Willem DF Venter, Annelies Van Rie and Charles Feldman. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Research and Therapy* 2007, 4:9 doi:10.1186/1742-6405-4-9.
- [15] Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL: Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2002, 35(10):1250-1257.
- [16] Jenny-Avital ER, Abadi M: Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002, 35(12):e128-33.

- [17] Crothers K, Huang L: Recurrence of *Pneumocystis carinii* pneumonia in an HIV-infected patient: apparent selective immune reconstitution after initiation of antiretroviral therapy. *HIV Med* 2003, 4(4):346-349.
- [18] Wislez M, Bergot E, Antoine M, Parrot A, Carette MF, Mayaud C, Cadranet J: Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164(5):847-851.
- [19] Bicanic T, Harrison T, Niepieklo A, Dyakopu N, Meintjes G: Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2006, 43(8):1069-1073.
- [20] Koval CE, Gigliotti F, Nevins D, Demeter LM: Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2002, 35(4):491-493.
- [21] Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, O'Donnell JJ, Sattler F, Rao N, Owens S, Pollard R: Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997, 349(9063):1443-1445.
- [22] Naccache JM, Antoine M, Wislez M, Fleury-Feith J, Oksenhendler E, Mayaud C, Cadranet J: Sarcoid-like pulmonary disorder in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159(6):2009-2013.
- [23] Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC Jr., Hamill RJ: Incidence and risk factors for immune

- reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2005, 19(4):399-406.
- [24] Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ: Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 2006, 42(3):418-427.
 - [25] Detels R, Tarwater, Phair J, Margolick J, Riddler S, Muñoz A. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after aids diagnosis. *AIDS* 2001;15:347-355.
 - [26] Jacobson MA, Mills J: Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Clinical findings, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 1988, 108(4):585-594.
 - [27] Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:252-5.
 - [28] Cheng VC, Yuen KY, Chan WM, et al. Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 882–92.
 - [29] Martyn A. French, Patricia Price and Shelley F. Stone. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004, 18:1615–1627.
 - [30] Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001;120:193-7.
 - [31] Orlovic D, Smego RA, Jr. Paradoxical tuberculous reactions in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:370-5.

- [32] Smith H. Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. *J Infect* 1987;15: 1-3.
- [33] Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE: Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158(1):157-161.
- [34] Fishman JE, Saraf-Lavi E, Narita M, Hollender ES, Ramsinghani R, Ashkin D: Pulmonary tuberculosis in AIDS patients: transient chest radiographic worsening after initiation of antiretroviral therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2000, 174:43-49.
- [35] Breton G, Duval X, Estellat C, Poaletti X, Bonnet D, Mvondo Mvondo D, Longuet P, Leport C, Vilde JL: Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1- infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 39(11):1709-1712.
- [36] Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortun J, Perez-Elias MJ, Gomez-Mampaso E, Moreno S: Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2002, 162(1):97-99.
- [37] Kumarasamy N, Chaguturu S, Mayer KH, Solomon S, Yepthomi HT, Balakrishnan P, Flanigan TP: Incidence of Immune Reconstitution Syndrome in HIV/Tuberculosis-Coinfected Patients After Initiation of Generic Antiretroviral Therapy in India. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 37(5):1574-1576.

- [38] Martinez V TI, Martinez E, Blanch JJ: Paradoxical response to antituberculous therapy in immunocompetent patients and HIV co-infected patients. Program and abstracts of the 44th Annual ICAAC Meeting. Washington, DC, October 30 - November 2 2004.
- [39] Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnayake S, Nelson MR, Gazzard BG: Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther* 2005, 10(3):417-422.
- [40] Goldsack NR, Allen S, Lipman MC: Adult respiratory distress syndrome as a severe immune reconstitution disease following the commencement of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect* 2003, 79(4):337-338.
- [41] Crump JA, Tyrer MJ, Lloyd-Owen SJ, Han LY, Lipman MC, Johnson MA: Military tuberculosis with paradoxical expansion of intracranial tuberculomas complicating human immunodeficiency virus infection in a patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1998, 26(4):1008-1009.
- [42] Furrer H, Malinverni R: Systemic inflammatory reaction after starting highly active antiretroviral therapy in AIDS patients treated for extrapulmonary tuberculosis. *Am J Med* 1999, 106(3):371-372.
- [43] Vidal JE, Cimerman S, Schiavon Nogueira R, Bonasser Filho F, Sztajnbok J, da Silva PR, Lins DL, Coelho JF: Paradoxical reaction during treatment of tuberculous brain abscess in a patient with AIDS. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003, 45(3):177-178.

- [44] Lawn SD, Bekker LG, Miller RF: Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005, 5(6):361-373.
- [45] Jehle AW, Khanna N, Sigle JP, Glatz-Krieger K, Battegay M, Steiger J, Dickenmann M, Hirsch HH: Acute renal failure on immune reconstitution in an HIV-positive patient with miliary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004, 38(4):e32-5.
- [46] Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000;129:634-9.
- [47] Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, Torriani FJ, Shufelt CL, Azen SP, Freeman WR: Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999, 179(3):697-700.
- [48] Kempen JH, Min YI, Freeman WR, Holland GN, Friedberg DN, Dieterich DT, Jabs DA: Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006, 113(4):684-694.
- [49] Gilquin J, Piketty C, Thomas V et al. Acute CMV infection in AIDS patients receiving combination therapy including protease inhibitors. Abstract 629, 4th CROI 1997, Washington, USA.
- [50] Kosobucki BR, Goldberg DE, Bessho K, Koh HJ, Rodanant N, Labree L, Cheng L, Schrier RD, Azen SP, Freeman WR: Valganciclovir therapy for immune recovery uveitis complicated by macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004, 137(4):636-638.

- [51] Song MK, Azen SP, Buley A, Torriani F, Cheng L, Chaidhawangul S, Ozerdem U, Scholz B, Freeman WR: Effect of anti-cytomegalovirus therapy on the incidence of immune recovery uveitis in AIDS patients with healed cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2003, 136(4):696-702.
- [52] Wohl DA, Kendall MA, Owens S, Holland G, Nokta M, Spector SA, Schrier R, Fiscus S, Davis M, Jacobson MA, Currier JS, Squires K, Alston-Smith B, Andersen J, Freeman WR, Higgins M, Torriani FJ: The safety of discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus (CMV) retinitis and incidence of immune recovery uveitis following potent antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2005, 6(3):136-146.
- [53] Arevalo JF, Mendoza AJ, Ferretti Y: Immune recovery uveitis in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy in Venezuela. *Retina* 2003, 23(4):495-502.
- [54] Martinez E, Gatell J, Moran Y, Aznar E, Buira E, Guelar A, Mallolas J, Soriano E: High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998, 27(6):1510-1513.
- [55] Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G: Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Am J Med* 2001, 110(8):605-609.
- [56] Jenny-Avital ER, Abadi M: Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002, 35(12):e128-33.
- [57] Bicanic T, Harrison T, Niepieklo A, Dyakopu N, Meintjes G: Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole

- monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2006, 43(8):1069-1073.
- [58] York J, Bodi I, Reeves I, Riordan-Eva P, Easterbrook PJ: Raised intracranial pressure complicating cryptococcal meningitis: immune reconstitution inflammatory syndrome or recurrent cryptococcal disease? *J Infect* 2005, 51(2):165-171.
 - [59] Blanche P, Gombert B, Ginsburg C, Passeron A, Stubei I, Rigolet A, Salmon D, Sicard D: HIV combination therapy: immune restitution causing cryptococcal lymphadenitis dramatically improved by anti-inflammatory therapy. *Scand J Infect Dis* 1998, 30(6):615-616.
 - [60] Trevenzoli M, Cattelan AM, Rea F, Sasset L, Semisa M, Lanzafame M, Meneghetti F, Cadrobbi P: Mediastinitis due to cryptococcal infection: a new clinical entity in the HAART era. *J Infect* 2002, 45(3):173-179.
 - [61] Shelburne SA 3rd, Darcourt J, White AC Jr., Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, Visnegarwala F: The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005, 40(7):1049-1052.
 - [62] Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1900-2.
 - [63] Carr A, Emery S, Kelleher A, Law M, Cooper DA. CD8+ lymphocyte responses to antiretroviral therapy of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13:320–6.

- [64] Barry SM, Lipman MC, Deery AR, Johnson MA, Janossy G. Immune reconstitution pneumonitis following *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected subjects. *HIV Med* 2002, 3:207-11.
- [65] Tsambiras PE, Larkin JA, Houston SH. *Toxoplasma* encephalitis after initiation of HAART. *AIDS Read* 2001, 11:608-10.
- [66] Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:E37-9..
- [67] Ghosn J, Paris L, Ajzenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. *Clin Infect Dis* 2003; 37: E112-4.
- [68] Jiménez-Expósito MJ, Alonso-Villaverde C, Sardà P, Masana L. Visceral leishmaniasis in HIVinfected patients with non-detectable HIV-1 viral load after HAART. *AIDS* 1999, 13:152-3.
- [69] Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001, 15:430-2.
- [70] Nolan RC, Chidlow G, French MA. Parvovirus b19 encephalitis presenting as immune restoration disease after highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1191-4..
- [71] Couppie P, Abel S, Voinchet H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Arch Dermatol.* 2004, 140:997-1000..
- [72] Breton G, Adle-Biasette H, Therby A, Ramanoelina J, Choudat L, Bissuel F, Huerre M, Dromer F, Dupont B, Lortholary O: Immune reconstitution

- inflammatory syndrome in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. *AIDS* 2006, 20(1):119-121.
- [73] Taylor CL, Subbarao V, Gayed S, Ustianowski AP: Immune reconstitution syndrome to *Strongyloides stercoralis* infection. *Aids* 2007, 21(5):649-650.
 - [74] Lawn SD, Wilkinson RJ: Immune reconstitution disease associated with parasitic infections following antiretroviral treatment. *Parasite Immunol* 2006, 28(11):625-633.
 - [75] Bower M, Nelson M, Young AM, Thirlwell C, Newsom-Davis T, Mandalia S, Dhillon T, Holmes P, Gazzard BG, Stebbing J: Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005, 23(22):5224-5228.
 - [76] Chan-Tack KM, Chengappa KS, Wolf JS, Kao GF, Reisler RB: Immune reconstitution inflammatory syndrome presenting as sinusitis with inflammatory pseudotumor in an HIVinfected patient: a case report and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS* 2006, 20(12):823-828.
 - [77] Sereti I, Sarlis NJ, Arioglu E, Turner ML, Mican JM: Alopecia universalis and Graves' disease in the setting of immune restoration after highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2001, 15(1):138-140.
 - [78] Bell C, Nelson M, Kaye S: A case of immune reconstitution rheumatoid arthritis. *Int J STD AIDS* 2002, 13(8):580-581.
 - [79] Piliero PJ, Fish DG, Preston S, Cunningham D, Kinchelow T, Salgo M, Qian J, Drusano GL: Guillain-Barre syndrome associated with immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2003, 36(9):e111-4.

- [80] Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, McGrath M, Weinstein MD, Berger TG: Sarcoidosis in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41(2 Pt 2):285-286.
- [81] Neumann S, Kreth F, Schubert S, Mossner J, Caca K. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an hiv-infected patient: successful treatment with doxycycline. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1628-9.
- [82] Jevtovic DJ, Salemovic D, Ranin J, Pesic I, Zerjav S, Djurkovic-Djakovic O: The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2005, 6(2):140-143.
- [83] Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V: Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2006, 25(1):53-58.
- [84] Lolas F, Quezada A. editores. Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: Nuevas perspectivas. Santiago. Chile. Unidad de Bioética OPS – OMS.
- [85] Tassie JM, Szumilin E, Calmy A, Goemaere E. Highly active antiretroviral therapy in resource-poor settings: the experience of Medecins Sans Frontieres. *AIDS* 2003; 17:1995–1997.
- [86] Sungkanuparph S, Vibhagool A, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C. Opportunistic infections after the initiation of highly active antiretroviral therapy in advanced AIDS

- patients in an area with a high prevalence of tuberculosis. *AIDS* 2003; 17:2129–2131.
- [87] Podzamczar D, Ramon Arribas J, Mallolas J, Maria Pena J, Pulido F. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:376-92.
- [88] Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, et al. Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:1019–29.
- [89] Michelet C, Arvieux C, Francois C. et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1998; 12: 1815–1822.
- [90] Reyes Corcho A, Capó de Paz V, Díaz Jidy, Pérez Ávila J, Bouza Jiménez Y. Evolución clínica e inmunoviológica de individuos VIH positivos con tuberculosis en Cuba. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2007; 20:32–8.
- [91] Florence E, Lundgren J, Dreezen C, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med* 2003; 4:255–62.].
- [92] Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* **1998**; 396:690–5.
- [93] Landay A, Spritzler J, Kessler H, Mildvan D, et al. Immune Reconstitution Is Comparable in Antiretroviral-Naive Subjects after 1 Year of Successful Therapy with a Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor– or Protease

- Inhibitor–Containing Antiretroviral Regimen The Journal of Infectious Diseases 2003; 188:1444–54.
- [94] American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003. 52:1–77.
- [95] Bonham S, Mehta DB, Bohjanen PR, Boulware D. Biomarkers of HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. Biomark Med. 2008; 2:349–61.
- [96] Lawn ED, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: Incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. AIDS. 2007; 21:335–41.
- [97] Harries AD, Zachariah R, Lawn SD. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: A perspective from sub-Saharan Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13:6–16.
- [98] Yukari C Manabe, MD; James D Campbell, MD, MS; Emily Sydnor, MD; Richard D Moore, MD, MHS. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Risk Factors and Treatment Implications. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007; 46 (4):456-462.
- [99] Cinti SK, Armstrong WS, Kauffman CA. Case report. Recurrence of increased intracranial pressure with antiretroviral therapy in an AIDS patient with cryptococcal meningitis. Mycoses 2001; 44:497–501.
- [100] Young LS, Inderlied CB, Berlin OG, Gottlieb MS. Mycobacterial infections in AIDS patients, with an emphasis on the *Mycobacterium avium* complex. Rev Infect Dis. 1986; 8:1024-33.

- [101] Palestine AG, Rodrigues MM, Macher AM, Chan CC, Lane HC, Fauci AS, et al. Ophthalmic involvement in acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology*. 1984; 91:1092-9.
- [102] Berger JR, Kaszovitz B, Post MJ, Dickinson G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. A review of the literature with a report of sixteen cases. *Ann Intern Med*. 1987; 107:78-87.
- [103] Glesby M, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995; 21:370-5.
- [104] Pomerantz RJ. Immune reconstitution syndrome in AIDS. *AIDS Patient Care and STDs*. 2003;17(3):99-101.
- [105] Clark BM, Krueger RG, Price P, French MAH. Compartmentalisation of the immune response in varicella zoster virus immune restoration disease causing transverse myelitis. *AIDS* 2004; 18:1218–21.
- [106] Price P, Keane NM, et al. MHC haplotypes affect the expression of opportunistic infection in HIV patients. *Hum Immunol* 2001; 62:157–64.
- [107] Price P, Morahan G, Huang D, et al. Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experience immune restoration diseases. *AIDS* 2002; 16:2043–7.
- [108] Stone SF, Price P, Brochier J, French MA. Plasma bioavailable interleukin-6 is elevated in human immunodeficiency virus-infected patients who experience herpesvirus-associated immune restoration disease after start of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2001; 184:1073–7.

- [109] Hardy GAD, Imami N, Sullivan AP, et al. Reconstitution of CD4 T cell responses in HIV-1 infected individuals initiating highly active antiretroviral therapy (HAART) is associated with renewed interleukin- 2 production and responsiveness. *Clin Exp Immunol* 2003; 134:98–100..
- [110] Kelleher AD, Carr A, Zaunders J, Cooper DA. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *J Infect Dis.* 1996;173:321-9
- [111] John M, Flexman J, French MA. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors:an immune restoration disease. *AIDS.* 1998; 12:2289-93.
- [112] Rutschmann OT, et al. Impact of treatment with human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients coinfectd with HIV. *J Infect Dis.* 1998; 177:783-5. 49.
- [113] Palella Jr FJ, Chmiel JS, Moorman AC, Holmberg SD. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS* 2002; 16:1617–1626.
- [114] Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD. Immune reconstitution inflammatory syndrome: Risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 46:456–62.
- [115] Bonnet M, et al. Tuberculosis after HAART initiation in HIV-positive patients from five countries with a high tuberculosis burden. *AIDS* 2006, 20:1275–1279.

- [116] Castelnovo B, Manabe Y, Kiragga A, Kanya M, Easterbrook P, Kambugu A. Cause - Specific Mortality and the Contribution of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in the First 3 Years after Antiretroviral Therapy Initiation in an Urban African Cohort. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49:965–972
- [117] Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect.* 2006; 53:357-63.

ANEXOS

Operacionalización de variables:

Tabla 11. Operacionalización de las variables dependientes				
Variables	Indicadores	Categorías	Criterios de medición de la categoría	Escala
Síndrome Inflamatorio de reconstitución inmune.	-Síntomas y signos demostrados por examen anamnésico y registrados en HC -Signos demostrados por examen físico y registrado en HC. -Disminución de la carga viral post TARGA. -Aumento del conteo celular CD4 post TARGA.	-Con SIRS	Criterios basados en el estudio de French ⁽⁸⁾ Criterios Mayores 1. Presentación atípica de infecciones oportunistas o tumores en pacientes que responden a TARGA: -Enfermedad localizada. -Reacción inflamatoria exagerada. -Respuesta inflamatoria atípica en tejidos afectados. -Progresión de disfunción orgánica o extensión de lesiones pre-existentes luego de definición de mejoría clínica post tratamiento germen-específico antes de inicio de TARGA y, exclusión de toxicidad al tratamiento y nuevos diagnósticos. 2. Disminución de los niveles plasmáticos de VIH-RNA >1 log ₁₀ copias/mL a los 3 meses, 6 meses y 12 meses del inicio del TARGA. Criterios Menores 1. Aumento de conteo celular CD4 al 6° y 12° mes de inicio del TARGA. 2. Aumento de la respuesta inmune específica para un patógeno relevante 3. Resolución espontánea de enfermedad sin terapia antimicrobiana específica o quimioterapia tumoral sin continuación de TARGA Caso de SIRS: 2 criterios mayores o 2 menores más 1 mayor.	Nominal
		-SIN SIRS	Paciente que no cumple con el número de criterios establecidos anteriormente.	
Formas clínicas de SIRS	- Síntomas demostrados por examen anamnésico y registrados en HC - Signos demostrados por examen físico y registrado en HC - Datos de laboratorio. - Datos de imágenes.	SIRS por TB	Fiebre sin foco, adenopatías, empeoramiento de los signos y síntomas respiratorios, baja de peso. Nuevos infiltrados pulmonares, linfadenopatías del mediastino, aparición o aumento de efusiones pleurales u otras lesiones en la radiografía de tórax. Presentaciones de tuberculosis Extrapulmonares. Baciloscopías o cultivos BK positivos.	Nominal
		SIRS por CMV	Instalación nueva o empeoramiento de retinitis, uveítis, vitreítis. Afectación de otros órganos como digestivo, pulmonar, neurológico.	
		SIRS por neotoplasmosis	Nuevos o empeoramiento de signos y síntomas neurológicos. Desarrollo o ampliación de lesiones que ocupan espacio en cerebro evidenciado en TAC o RMN.	

		SIRI por criptococosis.	Nuevos o empeoramiento de signos y síntomas neurológicos. Presión de apertura elevada al realizar la punción lumbar, alteraciones de las características del LCR. Tinta china positiva. Ag criptocócico en suero o LCR >1/8. Cultivo de LCR u otras secreciones positivas. TAC o RMN que muestra atrofia difusa, edema cerebral, hidrocefalia o lesiones focales (criptocomas).	
		SIRI por Pneumocystis jiroveci	Neumonitis progresiva o desarrollo de neumonía organizada post tratamiento para Neumonía por Pneumocystis jiroveci. Empeoramiento de signos o síntomas respiratorios. Nuevos o aumento de infiltrados pulmonares u otras lesiones en la radiografía de tórax	
		SIRI por Sarkoma de Kaposi	Extensión o aparición de lesiones de Sarcoma de Kaposi cutáneo, mucoso o visceral. Biopsia compatible con Sarcoma de Kaposi.	
		SIRI por virus varicela zoster	Afectación de dermatomas o encefalitis, mielitis, parálisis de nervios craneales y periféricos, necrosis retinal aguda.	
		SIRI por virus herpes simple oral o genital	Extensión o aparición de vesículas o lesiones ulcerativas mucocutáneas, oral o genital, inflamadas o extensas, dolor o fiebre.	
		SIRI por Hepatitis B	Reagudización de la hepatopatía crónica tras el inicio del TARGA. Dolor abdominal, fiebre, ictericia, náuseas, vómitos, aumento de transaminasas o bilirrubina, HBAGs +.	
		SIRI por candidiasis oral o esofágica	Extensión o aparición de placas blancas, amarillentas o rojo-rosáceo extensas en boca o faringe, que se desprenden al rasparlas suavemente. Hendiduras, enrojecimiento, dolor e inflamación en las comisuras de la boca (queilitis angular). Disfagia, odinofagia (candidiasis esofágica).	
		SIRI por Molusco contagioso	Aparición o extensión o inflamación de lesiones papulares hemisféricas, lisas, del color de la piel o perladas, umbilicadas; localizadas en cualquier parte del cuerpo.	
		SIRI por condiloma	Aparición o extensión o inflamación de verrugas, en región perianal o genital.	
		SIRI por coccidias intestinales	Empeoramiento o aparición de diarreas, abundantes, deshidratación, dolor abdominal o fiebre. Exámenes parasitológicos de heces: ooquistes de <i>Cryptosporidium</i> sp, <i>Isospora belli</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , <i>Microsporidium</i> .	
		SIRI Linfoma no Hodking	Extensión o aparición de adenopatías, signos y síntomas respiratorios o gastrointestinales o neurológicos. Fiebre. Biopsia compatible con Linfoma no Hodking	

Tabla 12. Operacionalización de variables independientes				
Variables	Indicadores	Categorías	Criterios de medición de la categoría	Escala
Edad	Tiempo de vida en años		Registro de historia clínica (HC)	Intervalo
Sexo	Sexo del paciente	-Masculino -Femenino	Registro de HC	Nominal
Ocupación	Labor productiva	-Desocupado -Obrero -Empleado -Comerciante -Otro	Registro de HC	Nominal
Procedencia	Lugar donde vive	-Callao -Lima -Provincias	Registro de HC	Nominal
Grado de instrucción	Nivel de escolaridad	-Analfabeto -Primaria -Secundaria -Superior	Registro de HC	Ordinal
Socioeconómico	Nivel socioeconómico	-No pobre -Pobre -Pobreza extrema	Registro de Hoja de evaluación socioeconómica realizada por la Asistente social del servicio de Infectología.	Ordinal
Enfermedades oportunistas previo al TARGA	Diagnóstico de enfermedades oportunistas previo al TARGA.		Registro de HC	Nominal
Esquema de TARGA	Esquema TARGA administrado al paciente con SIRI		Registro de HC	Nominal
Tiempo entre inicio del TARGA e inicio del SIRI	Tiempo entre inicio del TARGA e inicio del SIRI		Diferencia entre la fecha de inicio del TARGA y el inicio del SIRI	Intervalo
Conteo celular CD4	Número de células/mL de sangre		Resultados del conteo de células CD4 basal, a los 6 y 12 meses del inicio del TARGA.	Intervalo
Conteo celular CD8	Númrros de células/mL de sangre		Resultados del conteo de células CD8 basal, a los 6 y 12 meses del inicio del TARGA.	Intervalo
Conteo de carga viral	Número de copias/mL de sangre		Resultados de carga viral basal, a los 3, 6 y 12 meses del inicio del TARGA	Intervalo
Manejo del SIRI	-TARGA administrado al paciente con SIRI	-Continua -Suspende -Cambia	-Continua con el TARGA al inicio o durante el SIRI.. -Suspende el TARGA al inicio o durante el SIRI. -Cambia de esquema TARGA al inicio o	Nominal

			durante el SIRI. Registro de HC.	
	-Tratamiento etiológico administrado al paciente con SIRI	-Si -No	-Tratamiento según etiología de la enfermedad relacionada al SIRI registrada en la HC.	
	-Tratamiento Antiinflamatorio administrado al paciente con SIRI	-Si -No	-AINES y/o corticoides al inicio o durante el SIRI registrados en la HC.	
Evolución del SIRI	Resultados clínicos y de laboratorio al final del tratamiento del SIRI.	Curado	-Remisión de signos y síntomas de la enfermedad relacionada al SIRI al final del tratamiento.	Nominal
		Secuela	-Lesión o afección que sigue al ataque de la enfermedad relacionada al SIRI luego de recibir tratamiento.	
		Fallecido	Muerte del paciente relacionada al SIRI.	

DEFINICIONES DE TERMINOS:

- **Adherencia:** Es el grado en que el paciente cumple las indicaciones terapéuticas sean estas de naturaleza médica o psicológica-conductuales que en el caso del TARGA si cumple adecuadamente con al menos del 95% de las dosis prescritas decimos que tiene adherencia adecuada u óptima y por debajo de ese porcentaje se considera que la adherencia es inadecuada o subóptima.
- **Antirretrovirales (ARV):** Medicamentos utilizadas para bloquear o inhibir la replicación del VIH en las células humanas al actuar en diferentes momentos de la replicación viral dentro de la célula huésped (Linfocito CD4 fundamentalmente).

Clases de ARV:

-Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR):

Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC), Didanosina (ddI), Estavudina (d4T), Abacavir (ABC), Zalcitabina (ddC).

-Inhibidores No nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INNTR):

Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP) y Delavirdina (DLV).

-Inhibidor Nucleótido de Transcriptasa Reversa: Tenofovir (TFV).

-Inhibidores de la Proteasa (IP): Nelfinavir (NFV), Indinavir (IDV),

Saquinavir (SQV), Ritonavir (RTV), Lopinavir (LPV), Atazanavir (ATZ), y las asociaciones con ritonavir como SQV/r, IDV/r, LPV/r.

-Inhibidores de Fusión (IF). Como el Enfuvirtide (T-20).

- **Carga Viral (CV):** Cantidad de ARN del VIH en una muestra de sangre, notificada como el número de copias de ARN del VIH por mL de plasma sanguíneo y en número logarítmico en base 10. Proporciona información sobre el

número de células infectadas por el VIH y es un indicador importante del avance de la infección por el VIH y de la eficacia del tratamiento.

- **Citomegalovirus (CMV):** Virus del herpes que puede causar infecciones, tales como neumonía (infección de los pulmones), gastroenteritis (infección de las vías gastrointestinales), encefalitis (inflamación del cerebro) o retinitis (inflamación de la retina), en personas con inmunodepresión. Si bien este virus puede infectar casi todos los órganos del cuerpo, las personas infectadas por el VIH son más vulnerables a retinitis por citomegalovirus.
- **Conteo CD4:** Número de linfocitos CD4 que se encuentran en la muestra de sangre que se toma a las PVVS. Se expresa en cél/mL de sangre.
- **Criptococosis:** Infección causada por el hongo *Cryptococcus neoformans*. Generalmente se propaga al cerebro y causa meningitis criptocócica. En algunos casos, además puede afectar la piel, el sistema óseo y el aparato urinario. Se considera una enfermedad característica del SIDA en las personas infectadas por el VIH.
- **ELISA:** Acrónimo del inglés enzyme-linked immunosorbent assay, Se utiliza para la detección de anticuerpos del VIH en la sangre.
- **Enfermedad oportunista (EO):** Es aquella que se desarrolla en personas con inmunodeficiencia. Las infecciones oportunistas comunes en las personas con SIDA incluyen virus, bacterias, parásitos hongos y algunos tipos de cáncer. Cuando los Linfocitos T CD4 caen por debajo de 200 células por mL los pacientes con VIH/SIDA tienen mayor riesgo de desarrollar una EO.
- **Estadio de la infección VIH/SIDA:** Definido según el sistema de clasificación de la infección por VIH, publicado por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. (CDC) en 1986 y revisado en 1993. Esta clasificación

del estadio clínico categoriza a las personas con VIH según condiciones clínicas y conteo de linfocitos CD4; existiendo tres categorías clínicas (A,B,C) y tres categorías según conteo de linfocitos CD4 (1, 2 y 3).

- **Categoría clínica A:** se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente.

- **Categoría clínica B:** se aplica a los pacientes que han presentado síntomas relacionados con la infección por el VIH pero que no se encuadren dentro de la categoría clínica C.

- **Categoría clínica C:** entidades que definen SIDA.

- **Categoría 1:** Más de 500 cél./ mL

- **Categoría 2:** Entre 499 y 200 cél./ mL

- **Categoría 3:** Menos de 200 cél./ mL.

Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de SIDA.

- **Herpes zóster:** Enfermedad causada por el virus de la varicela zóster. Este virus se aloja en las terminaciones nerviosas de todas las personas que han tenido varicela y puede activarse años después produciendo adormecimiento, picazón o dolor intenso, seguido de aparición de grupos de lesiones vesiculosas en un patrón similar al de una franja en un lado del cuerpo. El dolor puede persistir por semanas, meses o años después de que sana la erupción cutánea.
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):** Es una enfermedad desmielinizante grave del sistema nervioso central. Es causada por el virus JC, un poliomavirus que se encuentra en todo el mundo. . Se considera que es una afección característica del SIDA en las personas infectadas por el VIH. Los

síntomas varían, pero incluyen pérdida del control muscular, parálisis, ceguera, problemas del habla y alteración del estado mental. A menudo avanza con rapidez y puede ser mortal.

- **Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*:** Infección pulmonar causada por *Pneumocystis jiroveci*. Se considera una afección característica del SIDA en personas infectadas por el VIH. Los primeros signos de infección son dificultad respiratoria, fiebre alta y tos seca.
- **Paciente nunca antes tratado o “NAIVE”:** Paciente sin experiencia previa de tratamiento con antirretroviral o con tratamiento no mayor de 30 días con excepción de uso anterior de INNTR (5días).
- **Paciente antes tratado:** Paciente que recibió antirretrovirales, ya sea como tratamiento o profilaxis, más de 30 días con excepción de uso anterior de INNTR (más de 5días).
- **Pobres extremos:** Comprende a las personas cuyos hogares tienen ingresos o consumos per cápita inferiores al valor de una canasta mínima de alimentos. Estas personas viven en condiciones de indigencia al no poder cubrir el costo mínimo de los alimentos de subsistencia.
- **Pobres no extremos:** Es una condición en la cual una o más personas tienen un nivel de bienestar inferior al mínimo socialmente aceptado. Estas personas alcanzan a cubrir los consumos mínimos de alimentos pero no el costo mínimo adicional para los gastos de servicios, vivienda, salud, transporte y otros, llamados usualmente como gastos no alimentarios.
- **Profilaxis:** Es la administración de medicamentos para prevenir el desarrollo o recurrencia de enfermedades oportunistas que puede ser primaria si nunca ha

tenido la EO pero se encuentra en riesgo de desarrollarla y secundaria si los pacientes ya desarrollaron la EO y se quiere evitar la recurrencia.

- **PVVS:** Siglas de Persona que Vive con el VIH /SIDA.
- **Sarcoma de Kaposi (SK):** Neoplasia causado por un crecimiento excesivo de los vasos sanguíneos (neovascularización), que causa manchas de color rosa o púrpura o pequeños nódulos en la piel. Esta enfermedad también puede ocurrir internamente, en particular en los intestinos, los ganglios linfáticos y los pulmones. El virus del herpes 8 humano guarda relación con el .
- **Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI):** Constituye una variedad de condiciones clínicas que ocurren debido a restauración inmune una vez que los pacientes con infección VIH/SIDA inician el TARGA. El intervalo de tiempo entre el inicio de TARGA y la instalación de SIRI es muy variable con un rango menor de una semana hasta 1 año del inicio de TARGA. Otros autores repostan casos de SIRI después de 1 año.
- **TARGA:** siglas de Terapia Anti Retroviral de Gran Actividad. Consiste en terapia triple combinada con 3 drogas antirretrovirales.
- **Toxoplasmosis:** Infección causada por el parásito *Toxoplasma gondii*. La infección puede ocurrir en los pulmones, la retina, el corazón, el páncreas, el hígado, el colon, los testículos y el cerebro. Se considera que la toxoplasmosis del cerebro es una afección característica del SIDA en las personas infectadas por el VIH.
- **Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH):** Virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).